

Année 1959

THÈSE

40

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

ARON Christiane

née le 9 mars 1928 à AURILLAC (Cantal)

---

Présentée et soutenue publiquement le :

ESSAI SUR LE PRONOSTIC MENTAL DU MYXOEDEME CONGENITAL

(39 observations)

---

Président : M. Marcel LELONG, Professeur



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

Nom du candidat : A R O N

Prénom : Christiane

---

Date de soutenance :

N° d'ordre

---



1

ARON Christiane  
Essai sur le Pronostic Mental  
du Myxoèdeme Congénital  
(39 observations)  
Paris Dact. In 4° 68 p.  
Thèse Méd. Paris 1959  
N°  
Ed. A.G.E.M.P. 1959

2

ARON Christiane  
Essai sur le Pronostic Mental  
du Myxoèdeme Congénital  
(39 observations)  
Paris Dact. In 4° 68 p.  
Thèse Méd. Paris 1959  
N°  
Ed. A.G.E.M.P. 1959

3

ARON Christiane  
Essai sur le Pronostic Mental  
du Myxoèdeme Congénital  
(39 observations)  
Paris Dact. In 4° 68 p.  
Thèse Méd. Paris 1959  
N°  
Ed. A.G.E.M.P. 1959

4

ARON Christiane  
Essai sur le Pronostic Mental  
du Myxoèdeme Congénital  
(39 observations)  
Paris Dact. In 4° 68 p.  
Thèse Méd. Paris 1959  
N°  
Ed. A.G.E.M.P. 1959

Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41547110\\_0002](https://archive.org/details/IA41547110_0002)

# THÈSE

Année 1959

N°

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

ARON Christiane

née le 9 mars 1928 à AURILLAC (Cantal)

---

Présentée et soutenue publiquement le :

ESSAI SUR LE PRONOSTIC MENTAL DU MYXOEDEME CONGENITAL

(39 observations)

---

Président : M. Marcel LELONG, Professeur



MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR . . . . . Jean VERNE.

# I. — PROFESSEURS

|                                                                             | MM.                        |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Anatomie                                                                    | CORDIER (G.)               |
| Anatomie pathologique                                                       | DELARUE (A.)               |
| Anesthésiologie                                                             | BAUMANN (J.)               |
| Bactériologie                                                               | FASQUELLE (R.)             |
| Biochimie médicale                                                          | JAYLE (M. F.)              |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports                     | CHAILLEY-BERT (P.)         |
| Biologie médicale                                                           | FAUVERT (R.)               |
| Cancérologie médicale et sociale                                            | BERNARD (J.)               |
| Clinique carcinologique                                                     | REDON (H.)                 |
| Clinique de cardiologie                                                     | MOUQUIN (M.)               |
|                                                                             | SICARD (A.)                |
| Cliniques chirurgicales                                                     | QUÉNU (J.)                 |
|                                                                             | MÉNÉGAUX (G.)              |
|                                                                             | MOULONGUET (P.)            |
| Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique                           | MERLE D'AUBIGNÉ (R.)       |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire                                     | de GAUDART-D'ALLAINES (F.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédie                               | FÈVRE (M.)                 |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire                                     | MATHEY (J.)                |
| Clinique génétique médicale                                                 | LAMY (M.)                  |
| Clinique gynécologique                                                      | FUNCK-BRENTANO (P.)        |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques                             | DEGOS (R.)                 |
| Clinique des maladies des enfants                                           | CATHALA (J.)               |
| Clinique des maladies infectieuses                                          | MOLLARET (P.)              |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale                            | DELAY (J.)                 |
| Clinique des maladies métaboliques                                          | HAMBURGER (J.)             |
| Clinique des maladies du sang                                               | MARCHAL (G.)               |
| Clinique des maladies du système nerveux                                    | ALAJOUANINE (T.)           |
|                                                                             | JUSTIN-BESANÇON (L.)       |
| Cliniques médicales                                                         | DE GENNES (L.)             |
|                                                                             | MOREAU (R.)                |
|                                                                             | BARIÉTY (M.)               |
|                                                                             | DEBRAY (C.)                |
| Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique                        | PASTEUR VALLERY-RADOT (L.) |
| Clinique médicale propédeutique                                             | BOULIN (R.)                |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition    | PETIT-DUTAILLIS (D.)       |
| Clinique de neuro-chirurgie                                                 | LACOMME (M.)               |
|                                                                             | VARANGOT (J.)              |
| Cliniques obstétricales                                                     | LANTUEJOUL (P.)            |
|                                                                             | RENARD (G.)                |
| Clinique ophtalmologique                                                    | AUBIN (A.)                 |
| Clinique oto-rhino-laryngologique                                           | MARIE (J.)                 |
| Clinique de pédiatrie Sociale                                               | BERNARD (E.)               |
| Clinique de pneumo-phthisiologie                                            | MICHAUX (L.)               |
| Clinique psychiatrique infantile                                            | LELONG (M.)                |
| Clinique de puériculture                                                    | COSTE (F.)                 |
| Clinique rhumatologique médicale et sociale                                 | DECHAUME (M.)              |
| Clinique stomatologique                                                     | SÉNÈQUE (J.)               |
| Clinique thérapeutique chirurgicale                                         | LEMAIRE (A.)               |
| Clinique thérapeutique médicale                                             | FEY (B.)                   |
| Clinique urologique                                                         | DJOURNO (A.)               |
| Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)                      | GIROUD (A.)                |
| Embryologie                                                                 | SOULIÉ (P.)                |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie                                  | VERNE (J.)                 |
| Histologie                                                                  | TURPIN (R.)                |
| Hygiène et clinique de la première enfance                                  | JOANNON (C.)               |
| Hygiène et médecine préventive                                              | PIÉDELIEVRE (R.)           |
| Médecine légale                                                             | DESOLLE (H.)               |
| Médecine du Travail                                                         | GALLIARD (H.)              |
| Parasitologie                                                               | COUVELAIRE (R.)            |
| Pathologie chirurgicale                                                     | LAVIER (G.)                |
| Pathologie exotique                                                         | LENÈGRE (J.)               |
| Pathologie expérimentale et comparée                                        | MERKLEN (F.)               |
| Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel) | DECOURT (J.)               |
| Pathologie médicale                                                         | GARCIN (J.)                |
| Pathologie et thérapeutique générales                                       | CHEYMOL (C.)               |
| Pharmacologie et matière médicale                                           | BINET (L.)                 |
| Physiologie                                                                 | DOGNON (A.)                |
| Physique médicale                                                           | DESGREZ (H.)               |
| Radiologie médicale                                                         | PATEL (J.)                 |
| Tec nique chirurgicale                                                      | BROUET (G.)                |
| Thérapeutique                                                               |                            |

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS  
ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | MM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                 | MM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Anatomie . . . . .                | ELMAS (A.), pr. s. ch.<br>CABROL (C.)<br>DEBEYRE (J.)<br>OLIVIER (G.)<br>GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)<br>pr. s. ch.<br>BUSSER (F.)<br>GOUYGOU (Ch.)<br>N... N...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pathologie chirurgicale . . .   | BARCAT (J.)<br>CAUCHOIX (J.)<br>DUBOST (G.)<br>FAUREL (J.)<br>FLABEAU (F.)<br>GERMAIN (A.)<br>GOSSET (J.)<br>LAURENCE (G.)<br>LORTAT-JACOB (J.)<br>OLIVIER (Cl.)<br>POILLEUX (F.)<br>THOMERET (G.)<br>VERNE (J. M.)<br>N... N...                                                                                                                                    |
| Anesthésiologie . . . . .         | HAUDUROY (P.) pr. s. ch. (dét.)<br>NÉVOT (A.) pr. s. ch.<br>CHRISTOL (D.)<br>TOURNIER (P.)<br>BARBIER (P.)<br>ETTORI (J.), pr. s. ch. (dét.)<br>DESGREZ (P.), pr. s. ch.<br>POLONOVSKI (J.)<br>SCHAPIRA (G.)<br>BOURLIÈRE (F.)<br>N... N...                                                                                                                                                                                                                                           | Pathologie expérimentale . .    | LŒPER (J.)<br>MAURICE (P.)<br>HAGUENAU (J.), pr. s. ch.<br>BOUDIN (G.)<br>BOUVIER (J.B.)<br>BRICAIRE (H.)<br>BRISSAUD (H.)<br>CASTAIGNE (P.)<br>CONTE (M.)<br>DEROT (M.)<br>DOMART (A.)<br>LAMOTTE (M.)<br>LAROCHÉ (C.P.)<br>MACREZ (Cl.)<br>MILLIEZ (P.)<br>PÉQUIGNOT (H.)<br>RAMBERT (F.)<br>ROYER (P.)<br>THIEFFRY (St.)<br>TURIAT (J.)<br>WOLFROMM (R.)<br>N... |
| Bactériologie . . . . .           | COUJARD (R.) pr. s. ch.<br>N... N...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Pathologie médicale . . . . .   | JOSEPH (R.)<br>LOZZICOACCI (P.)<br>POLONOVSKY (Cl.)<br>LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.<br>N... N...                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Biochimie médicale . . . . .      | CORNET (A.)<br>BOYER (J.), pr. s. ch.<br>DEPARIS (M.), pr. s. ch.<br>BASTIN (R.)<br>DEROBERT (L.), pr. s. ch.<br>GAULTIER (M.)<br>HADENGUE (A.)<br>ALBAHARY (C.)<br>DAVID (M.)<br>LHERMITTE (F.)<br>GRASSET (J.)<br>LE LORIER (G.)<br>LEPAGE (F.)<br>MERGER (R.)<br>MORIN (P.)<br>RAVINA (J.)<br>ROBEY (M.)<br>BRÉGEAT (P.)<br>DESIGNES (P.)<br>JUDET (R.)<br>AUBRY (M.)<br>MADURO (R.)<br>BRUMPT (L.C.), pr. s. ch.<br>CHABAUD (A.)<br>RUDLER (J.) Pr. s. ch. (dét.)<br>AOULKER (P.) | Pédiatrie . . . . .             | BARJETON (D.), pr. s. ch.<br>PARROT (J.), pr. s. ch.<br>DEJOURS (P.)<br>GOUGEROT (L.)<br>N...                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Biologie médicale . . . . .       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pharmacologie . . . . .         | DELBARRE (F.)<br>CERNÉA (P.)<br>CHAPUT (Mme A.)<br>CHASSAGNE (P.)<br>PERRAULT (M.)<br>KUSS (R.)                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Carcinologie . . . . .            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Physiologie . . . . .           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Dermato-Syphiligraphie . . . . .  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Physique médicale . . . . .     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Electro-Radiologie . . . . .      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pneumo-Phthisiologie . . . . .  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Embryologie . . . . .             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Psychiatrie . . . . .           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Hématologie . . . . .             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Psychiatrie infantile . . . . . |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Histologie . . . . .              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Rhumatologie . . . . .          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Hydrologie . . . . .              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Stomatologie . . . . .          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Hygiène . . . . .                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Thérapeutique . . . . .         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Maladies infectieuses . . . . .   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Urologie . . . . .              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Médecine légale . . . . .         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Médecine du travail . . . . .     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Neuro-chirurgie . . . . .         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Neurologie . . . . .              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Obstétrique . . . . .             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ophtalmologie . . . . .           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Orthopédie . . . . .              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Oto-rhino-laryngologie . . . . .  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Parasitologie . . . . .           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Pathologie chirurgicale . . . . . |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

### III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

|                                                                          |                                                                          |                                                                                                                                                     |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | MM.                                                                      |                                                                                                                                                     | MM.                                                                     |
|                                                                          | AMELINE (A.)<br>HUGUIER (J.)<br>LÉGER (L.)<br>PADOVANI (P.)<br>ROUX (M.) | Clinique neurologique. . .<br>Clinique obstétricale . . .<br>Clinique ophtalmologique .<br>Clinique pédiatrique. . .<br>Clinique psychiatrique. . . | DE SÈZE (S.)<br>MAYER (M.)<br>OFFRET (G.)<br>LAPLANE (R.)<br>BARUK (H.) |
| Clinique chirurgicale . . .<br><br>Clinique médicale. . . . .            | DREYFUS (Gilbert)<br>KOURILSKY (R.)                                      |                                                                                                                                                     |                                                                         |
| Secrétaire général de la Faculté. . . . .<br>Secrétaire . . . . .        |                                                                          | M. MOREL (J.)<br>Mlle CHAINTREUIL (G.)                                                                                                              |                                                                         |
| Conservateur, chargé de la direction. . . . .<br>Conservateurs . . . . . |                                                                          | M. le Docteur HAHN (A.)<br>Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)                                                                                      |                                                                         |
| Bibliothécaires . . . . .                                                |                                                                          | Mme CONDET (J.), Mlles LAURENT (H.),<br>LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)                                                                                |                                                                         |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents,

A mon mari et à mes enfants,

A ma famille,

A mes amis.



A mon Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Marcel LELONG  
Professeur de clinique de Puériculture,  
Directeur de l'école de Puériculte,  
Officier de la Légion d'Honneur - Croix de Guerre.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur agrégé R. JOSEPH,

qui ont bien voulu me confier le  
sujet et les moyens de ce travail.

En témoignage de mon très respectueux  
attachement.



Au Docteur P. CANLORBE

Au Docteur J.C. JOB

qui m'ont conseillée et guidée  
dans ce travail avec beaucoup de  
bienveillance.

Sincères remerciements.



A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur agrégé G. LAURENCE

Monsieur le Professeur agrégé M. PERRAULT

Monsieur le Docteur A. FAVORY,

Monsieur le Professeur M. LAMY

Monsieur le Professeur agrégé S. THIEFFRY

Monsieur le docteur J. GUILLAUME

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Monsieur le Professeur agrégé R. JOSEPH

Monsieur le Professeur M. LELONG

et à mes autres Maîtres dans les hopitaux

Monsieur le Professeur agrégé H.E. BRISSAUD

Monsieur le Docteur J. VIALATTE

Monsieur le Docteur G. SEE

Monsieur le Docteur H. Le BRIGAND

Avec ma très grande reconnaissance  
pour l'exemple et l'enseignement qu'ils  
m'ont donnés.



Aux médecins, biologistes et psychiatres de l'hôpital  
Saint Vincent de Paul

Le Docteur D. ALAGILLE

Le Docteur B. MEYER

Le Docteur M. RIDIERRE

Le Docteur M. COTLENKO

Le Docteur J. COLIN

Le Docteur LE TAN VINH

Le Docteur L. KREISLER

Le Docteur M. SOULE

En toute sympathie.

Aux dévouées secrétaires

Mademoiselle MASSE

et

Mademoiselle de GAUDEMONT

Amical souvenir.



## P L A N

- I - MATERIEL - METHODES
- II - RESULTATS INTELLECTUELS DE NOS 39 CAS
- III - LE PRONOSTIC MENTAL ET LES MODALITES DU TRAITEMENT
- IV - LE PRONOSTIC MENTAL ET LA PRECOCITE ET L'INTENSITE DE L'HYPOTHYROIDIE
- V - LE PRONOSTIC MENTAL ET LES SIGNES NEUROLOGIQUES, LES SIGNES ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES, L'EVOLUTION DU DEVELOPPEMENT INTELLECTUEL SOUS TRAITEMENT, LES TROUBLES DU COMPORTEMENT.
- VI - LES ETUDES HISTOLOGIQUES ET METABOLIQUES CEREBRALES.



## I N T R O D U C T I O N

Dans ce travail préliminaire et encore incomplet, nous avons repris 39 observations de myxoedème congénital suivies dans les services du Professeur M. LELONG (35) et du Professeur agrégé R. JOSEPH (4)

Nous ne voulons pas faire une revue générale de Myxoedème congénital, mais essayer de reprendre à propos de nos observations le problème souvent posé :

Pourquoi l'enfant myxoedémateux, s'il est correctement traité devient physiquement un adulte normal alors que son avenir mental reste incertain.

Pourquoi, comme nos maîtres le disaient déjà il y a 10 ans (1) "Malgré un traitement correct persiste le plus souvent une dissociation somato psychique notable".

-----



## I - MATERIEL - METHODES

=====

Les 39 observations de myxoedème congénital, citées ont été suivies régulièrement pendant une période allant de 1 an à 25 ans.

35 cas sur 39 sont âgés de plus de 2 ans en 1958, nous n'avons retenu ni les observations trop récentes, nourrissons pour la plupart suivis depuis quelques mois seulement, ni les observations que la négligence des parents a laissées en suspens depuis plusieurs années.

Les observations ont été réduites à un même schéma type, permettant de retrouver rapidement les éléments essentiels du diagnostic et de l'évolution.

Nous n'insisterons pas sur les signes du diagnostic. Ce sont les critères cliniques, radiologiques et thérapeutiques habituels (2-3-4-5).

Les examens biologiques ont été complétés dans 32 cas sur 39 par l'étude de la fixation thyroïdienne d'Iode radioactif (I31 ou I32), avant et après injection de thyreostimuline .

Ces épreuves ont été faites au laboratoire des isotopes de l'hôpital Necker (6).

Les résultats du dosage de l'Iode protéidique qui reste encore long et difficile, connus dans un nombre limité de cas, seront repris dans un travail ultérieur.

Nos malades, ont été régulièrement examinés au centre d'orientation médico-pédagogique de l'hôpital S.V.P. qui s'est chargé dans chaque cas de l'étude du niveau mental et des troubles du comportement, ainsi que de l'orientation scolaire ou professionnelle chaque fois que cela fut utile.

Aucun calcul de Quotient Intellectuel n'a été fait avant la 3<sup>e</sup> année, âge théorique minimum de l'utilisation du test de Binet-Simon.

Les tests utilisés sont :

- l'échelle de Binet-Simon (révision Zazzo) qui nous a permis dans 24 cas de calculer un QI soit rapport de l'âge mental et de l'âge chronologique.



- les tests de Gesell et de Borel Maissonny .
- Du niveau de développement de l'enfant, nous avons déduit dans 15 cas, un quotient de développement ou rapport de niveau de développement et de l'âge chronologique.

Dans les cas où le test de Gesell seul a été utilisé, nous avons essentiellement tenu compte du niveau d'adaptivité lorsqu'il existe une dissociation entre motricité et adaptivité.

Dans ces 15 cas, le test de Binet-Simon n'a pas été utilisé en raison :

- soit du jeune âge de l'enfant (5 cas âgés de 1 an 1/2 à 2 ans)
- soit d'un retard plus ou moins important du langage (6 cas âgés de 2 ans 1/2 à 5 ans 1/2)
- soit d'un niveau de développement particulièrement retardé (4 cas)

ne permettant pas de réponses valables aux premières épreuves du test.

Bien que le quotient de développement ne puisse théoriquement être donné comme équivalent du quotient intellectuel, nous les avons délibérément associés parce que le QD semble dans la plupart de nos 15 cas définir un retard intellectuel réel.

En effet, si nous examinons les résultats obtenus en dissociant QI et QD, nous avons :

| I     | Nombre de cas | Zones de niveau intellectuel de développement |       |       |       |
|-------|---------------|-----------------------------------------------|-------|-------|-------|
|       |               | $\geq 90$                                     | 70.89 | 50.69 | 50.00 |
| QI    | 24            | 7                                             | 6     | 6     | 5     |
| QD    | 15            | 1                                             | 4     | 6     | 4     |
| TOTAL | 39            | 8                                             | 10    | 12    | 9     |



Remarques :

1°/- Le nombre de cas dans chaque zone de niveau mental, que celui-ci soit mesuré avec le Binet Simon ou un test de développement, est sensiblement égal,

sauf pour la zone des niveaux normaux ou la disproportion est évidente :

7 QI pour 1 QD  $\gg$  90

2°/- Le nombre des mauvais est proportionnellement supérieur dans le groupe des QD.

soit 10 QD  $<$  70 sur 15 (les 2/3 des cas)  
contre 11 QI  $<$  70 sur 24 (moins de la moitié des cas).

Cette remarque n'est pas surprenante puisque chez 10 enfants au moins nous aurions pu en principe, essayer le test de Binet Simon (ces enfants sont au dernier examen âgés de 2 ans 1/2 à 5 ans 1/2) sans pour cela obtenir des résultats plus satisfaisants,

- puisque les 4 QD  $<$  50 sont des oligophrènes évidents dont le QI ne dépassera pas 50,
- puisque les autres ont un retard plus ou moins prononcé du langage. Ils auraient obtenu avec un test verbal un QI inférieur au QD ce qui aurait modifié nos résultats dans un sens plus défavorable mais n'aurait pas permis de préjuger plus équitablement l'avenir de ces enfants, car si un gros retard du langage peut faire prévoir dans certains cas une grosse atteinte du QI, ce n'est pas inévitable.

-----



## II - RESULTATS D'ENSEMBLE

=====

Au total, nous garderons dans nos résultats le niveau mental chiffré selon les cas, soit par un QI soit par un QD sans les distinguer

| II            | RESULTATS D'ENSEMBLE |                            |            |                              |
|---------------|----------------------|----------------------------|------------|------------------------------|
| Nombre de CAS | Zone de niveau       |                            |            |                              |
|               | ≥90                  | 70.89                      | 50.69      | <50                          |
| 39            | 8<br>(18)            | 10                         | 12<br>(21) | 9                            |
| Zone          | Normale              | Suffisante<br>et<br>Limite | Débilité   | Imbécillité<br>et<br>Idiotie |

Il s'agit dans ce tableau des dernières mesures effectuées au cours de l'année 1958.

### Remarque :

Le nombre de mauvais résultats: 21 est légèrement supérieur au nombre de résultats moyens ou bons: 18, peu différents des résultats obtenus sur 111 cas de myxoedème congénital par Smith, Blizzard et Wilkins (7)

avec 58 QI > 70

53 QI < 70

-----



### III - MODALITES DU TRAITEMENT

=====

En premier ,

Ces mauvais résultats ne sont-ils pas essentiellement la conséquence d'un traitement incorrect (ou tardif, ou insuffisant, ou discontinu).

Les cas dits bien traités comprennent ceux qui ont reçu :

- d'une part un traitement précoce, c'est à dire avant un an au plus tard. Cette précocité du traitement est peut être plus apparente que réelle puisque, comme nous le verrons la plupart de nos cas de myxoedème ont débuté avant l'âge de 6 mois.

Puisque, comme certains faits permettent de le supposer, le myxoedème peut même débiter dès l'âge foetal.

- d'autre part, lorsque ce traitement a été poursuivi avec une dose continue et suffisante d'extrait thyroïdien.

La dose d'extrait thyroïdien est jugée suffisante d'après essentiellement l'évolution des signes physiques :

- lorsqu'elle permet de normaliser rapidement les signes fonctionnels, et surtout la croissance staturale et osseuse, en évitant les premiers signes de surdosage (insomnie, diarrhée , perte de poids excessive).

#### UN EXEMPLE :

C... Georges a comblé en 5 à 6 mois de traitement son retard statural et osseux.



Avant le traitement à 7 mois :

Sa taille est de 62 cm soit d'après les abaques de Scholler (8) une déviation par rapport à la taille normale pour l'âge de -10,5% (retard statural modéré d'ailleurs cet enfant avait un myxoedème cliniquement discret).

La maturation osseuse selon les tables de Vickers-Harding (9) s'est arrêté à la naissance.

Il est mis à 10 cg. d'extrait thyroïdien par jour. Après une accélération de la vitesse de croissance dans les premiers mois du traitement à 1 an, après un traitement de 5 mois, il a comblé son retard statural et grandit à la même vitesse qu'un enfant normal du même âge.

Au même âge vers 1 an, il a rejoint une maturation osseuse normale.

Dans nos cas bien traités, nous avons constaté que la normalisation de la croissance staturale et osseuse se faisait en 1 à 12 mois (6 mois en moyenne)

La durée du traitement nécessaire n'étant pas proportionnelle à l'intensité du myxoedème mais d'autant plus brève que l'enfant a été traité plus jeune.

Lorsque le traitement est tardif, ou discontinu, ou insuffisant, la croissance peut elle-même rester incomplète.

La dose d'extrait thyroïdien optimale a donc été réglée dans chaque cas, sur l'évolution des signes physiques et la surveillance des signes d'intolérance.

Avant 18 mois ou 2 ans "période critique du traitement" les doses reçues ont été en moyenne supérieures à 6 cg. d'extrait thyroïdien par jour, doses comparables à celles données par Wilkins (7) pour obtenir à la fois une "euthyroidie clinique" et un taux de PBI normal (4,5 à 8 gammas %).

6 à 7,5 cg jusqu'à 18 mois,

6 à 16 cg de 18 mois à 6 ans,

12 à 18 cg au-dessus de 6 ans.



D'après ces critères :

- 20 cas ont reçu un traitement correct
- 19 cas un traitement incorrect.

les résultats mentaux sont répartis dans le tableau suivant :

| III - PRONOSTIC MENTAL ET MODALITE DU TRAITEMENT |                               |           |       |           |        |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|-----------|-------|-----------|--------|
|                                                  | Nombre<br>de cas <sup>2</sup> | Zone      |       |           |        |
|                                                  |                               | $\geq 90$ | 70.89 | 50.69     | $< 50$ |
| Traitement correct                               | 20                            | 5<br>(13) | 8     | 4<br>(7)  | 3      |
| Traitement incorrect                             | 19                            | 3<br>(5)  | 2     | 8<br>(14) | 6      |

Niveau mental  $> 70$

13 cas correctement traités

5 cas incorrectement traités

Niveau mental  $< 70$

7 correctement traités

14 incorrectement traités

soit dans chaque groupe un rapport du simple au double.



Si nous pouvons conclure d'après nos résultats que le pronostic mental semble être amélioré par un traitement précoce et suffisant

Cependant, les modalités du traitement seules ne permettent pas d'expliquer :

- les bons résultats d'un traitement incorrect: 5 cas
- les mauvais résultats d'un traitement correct: 7 cas.

Dans le tableau suivant, nous constatons que, même les traitements commencés avant 6 mois ne donnent pas de meilleurs résultats que ceux institués après 6 mois.

| IV -                    | PRONOSTIC MENTAL ET AGE DE DEBUT DU TRAITEMENT |      |       |       |    |
|-------------------------|------------------------------------------------|------|-------|-------|----|
| Age de début traitement | Nombre de cas                                  | Zone |       |       |    |
|                         |                                                | 90   | 70.89 | 50.69 | 50 |
| 0 à 4 mois              | 4                                              | 1    | 2     | 0     | I  |
| 4 à 6 mois              | 5                                              | 0    | I     | 3     | I  |
| 7 à 12 mois             | 7                                              | I    | 4     | I     | I  |

5 cas sur 7 dont le niveau est  $< 70$   
ont été traités avant 6 mois

Nos constatations sur ce point rejoignent celles de la plupart des auteurs.



Plusieurs publications des 20 dernières années, concernant en particulier le pronostic mental du myxoedème congénital, s'accordent pour constater que dans un nombre plus ou moins élevé de cas suivant les séries, le pronostic mental reste entièrement indépendant des modalités du traitement.

Quelle que soit l'hypothèse envisagée, et les arguments rapportés pour expliquer ces discordances

#### LEWIS en 1937 (10)

dans les 79 cas qu'il rapporte obtient des résultats intellectuels très variables QT allant de 10 à 120 et ne trouve pas de relation nette entre le niveau intellectuel final et l'âge de début d'un traitement correct.

Citant 1 cas traité à partir de 4 mois avec un  
QI= 34

1 cas traité seulement à partir de 11 ans  
avec un QI= 101,

#### GOODKING et HIGGINS en 1941 (11)

Sur 23 cas dont les QI varient de 15 à 112 avec une moyenne de 72,

6 traités avant 1 an ont un gros retard intellectuel  
l'âge de début du traitement n'influence pas le pronostic mental, il est même habituellement plus précoce dans les mauvais résultats.

#### BRUCH et Mc. CUNE en 1944 (12)

Le QI moyen de leurs 23 cas est égal à 62,2 alors que le QI moyen des 13 cas traités avant 1 an est égal à 64.

#### RADWIN en 1949 (13)

ne trouve pas de corrélation avec le traitement dans 3 cas sur 12,

soit : 1 QI normal avec un traitement correct  
2 QI bas avec un traitement incorrect.



TOPPER en 1950 (I4)

Obtient de mauvais résultats intellectuels dans 7 cas sur 20 en dépit d'un traitement correct.

SMITH, BLIZZARD et WILKINS (7)

Sur la série la plus importante publiée jusqu'à maintenant: 128 cas

constatent que 18% des cas traités avant 1 an ont un QI inférieur à 50.

Puisque un traitement précoce et suffisant est incapable dans un nombre non négligeable de cas de restituer un développement mental normal, deux hypothèses ont été envisagées :

La première est celle que formulait déjà TREDGOLD (15).

Il existe probablement disait-il deux types distincts de myxoedème :

- dans l'un les signes somato-psychiques sont liés à l'hypothyroïdie et l'enfant se normalise sous traitement,
- dans l'autre, il y a une atteinte mentale primitive d'étiologie indéterminée, indépendante de l'hypothyroïdie, complication surajoutée.

Cette hypothèse envisage donc 2 anomalies congénitales distincts (II-I2-I4-I6) d'étiologie commune soit même dans certains cas une atteinte thyroïdienne secondaire à l'atteinte cérébrale (17).

Dans la 2° hypothèse :

L'atteinte mentale résulte directement de l'insuffisance thyroïdienne qui pourrait par son début précoce et son intensité créer dans le cerveau du nouveau-né voir du fœtus, des anomalies irréparables par un traitement même apparemment rapide (7-I0-I3-I8)



Nous reprendrons successivement les arguments donnés par les différents auteurs en faveur de l'une ou de l'autre hypothèse et nous essaierons de les discuter.

Avant d'attribuer les mauvais résultats mentaux au hasard de l'hérédité, ou d'une maladie anténatale indéterminée, conclusion évidemment pessimiste et statique, nous chercherons si l'insuffisance thyroïdienne, anomalie constamment associée quel que soit le résultat mental, ne permet pas par son degré, et l'âge ou elle apparaît d'expliquer les résultats discordants avec la qualité du traitement.

En deux mots :

Les mauvais résultats , malgré un traitement "correct", sont-ils la conséquence d'une hypothyroïdie particulière par son intensité et sa précocité d'apparition.

Les bons résultats d'un traitement "incorrect" la conséquence d'une hypothyroïdie plus tardive et modérée.



#### IV - PRECOCITE ET INTENSITE DE L'HYPOTHYROIDIE

=====

Nous étudierons séparément chacun de ces 2 éléments :

- l'âge de début du myxoedème et son intensité.

##### A/- L'AGE DE DEBUT DU MYXOEDEME :

Nos observations ont été classées en 2 groupes :

- 1/- les hypothyroïdies dont le début remonte au 1<sup>er</sup> semestre de la vie,
- 2/- les hypothyroïdies dont les signes sont apparus après 6 mois (7)

Nous avons daté le début de l'hypothyroïdie :

- 1/- d'après les signes radiologiques,
- 2/- d'après l'apparition des premiers signes cliniques lorsque les documents radiologiques manquaient.

##### - dans 35 cas sur 39:

L'hypothyroïdie aurait débuté avant 6 mois, constatation faite dans 28 cas d'après les signes radiologiques (tableau V).

Chez tous, nous avons trouvé un retard indiscutable de la maturation osseuse (3-9).

- Mais, "l'âge osseux" seul, ne permet pas de dater avec assez de précision le début du myxoedème, puisque, dans 3 cas au moins (n° 7, n° 20, n° 22) l'"âge osseux", bien qu'inférieur à l'âge chronologique a progressé avant tout traitement jusqu'à un niveau de 2 à 3 ans.



Alors que dans ces 3 cas, la dysgénésie épiphysaire des centres d'ossification précoces permet de fixer le début du myxoedème à un âge bien antérieur.

-En fait ,  
nous avons essentiellement retenu 3 centres d'ossification, dont l'absence ou la dysgenésie, nous a servi de point de repère quel que soit l'âge au 1er examen radiologique:

- le point fémoral inférieur,
- le point tibial supérieur,
- le point de la tête fémorale.

Parmi ces 3 points, l'un a un intérêt théorique particulier puisque dans la quasi totalité des cas, il manque par sa présence la fin de la vie intrautérine chez un nouveau né à terme.



| OBSERVATIONS | NIVEAU<br>MENTAL | AGE AU<br>1 <sup>er</sup> EXAMEN<br>RADIOLOGIQUE | MATURATION<br>OSSEUSE | FEMORAL<br>INF. | DYSGENESIE DES CENTRES d'OSSIFICATION |       |                  |                  | AUTRES<br>POINTS |
|--------------|------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------------------|-------|------------------|------------------|------------------|
|              |                  |                                                  |                       |                 | TIBIAL SUP.                           |       | TÊTE<br>HUMERALE | TÊTE<br>FEMORALE |                  |
|              |                  |                                                  |                       |                 | ABSENT<br>PRESENT                     | DYSG. |                  |                  |                  |
| 1 Mo.        | 63               | 3m 1/2                                           | NAISSANCE / RETARDE   | +               | A                                     |       |                  |                  |                  |
| 2 Hu.        | 75               | 3m                                               | NAISS. / MOYEN        | +               | 2                                     | +     |                  |                  |                  |
| 3 Te.        | 38               | 4m 1/2                                           | NAISS. / MOY.         | +               | 2                                     | +     |                  |                  |                  |
| 4 Mo.        | <25              | 2m 1/2                                           | NAISS. / MOY.         | +               | 2                                     | +     |                  |                  |                  |
| 5 Be.        | 30               | 3a 10/12                                         | NAISS. / MOY.         | +               | 2                                     | +     |                  |                  |                  |
| 6 Br.        | 53               | 2a                                               | NAISS. à 3m. / MOY.   | +               | 2                                     | +     |                  |                  |                  |
| 7 Co.        | 34               | 11a 4/12                                         | 2 à 3 ans W           | +               | 2                                     | +     | +                | +                | +                |
| 8 Al.        | 85               | 3m                                               | NAISS. / RETARDE      | -               | A                                     |       |                  |                  |                  |
| 9 Bl.        | 60               | 3m 1/2                                           | NAISS. / RET.         | -               | A                                     |       |                  |                  |                  |
| 10 Sa.       | 90               | 4m                                               | NAISS. / RET.         | -               | A                                     |       |                  |                  |                  |
| 11 Sk.       | 80               | 8m                                               | NAISS. / RET.         | -               | A                                     |       |                  |                  |                  |
| 12 Ch.       | 60               | 7m                                               | NAISS. / RET.         | -               | A                                     |       |                  |                  |                  |
| 13 Ge.       | 30               | 8m 1/2                                           | NAISS. / RET.         | -               | A                                     |       |                  |                  |                  |
| 14 Ma.       | 95               | 3m                                               | NAISS. / MOY.         | -               | 2                                     | -     |                  |                  |                  |
| 15 Ta.       | 73               | 8m                                               | NAISS. / MOY.         | -               | 2                                     | -     |                  |                  |                  |
| 16 Be        | 85               | 7m                                               | NAISS. / MOY.         | -               | 2                                     | -     |                  |                  |                  |
| 17 Fa.       | 75               | 2a 7/12                                          | NAISS. / MOY.         | -               | 2                                     | -     |                  |                  |                  |
| 18 Ne.       | 65               | 5m                                               | NAISS. à 3m / MOY.    | -               | 2                                     | -     |                  |                  |                  |
| 19 Br.       | 56               | * 2a 6/12                                        | NAISS. / MOY.         | -               | 2                                     | -     |                  |                  |                  |
| 20 Be.       | 34               | 10a 5/12                                         | 2 à 3 ans / MOY.      | -               | 2                                     | -     | +                | +                |                  |
| 21 Fa.       | 42               | 3a 10/12                                         | 3m. / RET.            | -               | 2                                     | -     |                  | +                |                  |
| 22 Sa.       | 43               | 10a 2/12                                         | 2 ans W               | -               | 2                                     | -     |                  | +                |                  |
| 23 Re.       | 70               | * 3a 6/12                                        | 9m. / MOY.            | -               | 2                                     | -     |                  | +                | +                |
| 24 Va.       | 118              | 1a 6/12                                          | NAISS. à 3m / MOY.    | -               | 2                                     | -     |                  | +                |                  |
| 25 Si.       | 95               | * 8a 4/12                                        | 3 ans W               | -               | 2                                     | -     |                  | +                |                  |
| 26 Ri.       | 60               | * 2a 11/12                                       | 2 à 6m. / MOY.        | -               | 2                                     | -     |                  | +                |                  |
| 27 Du.       | 112              | * 4a 9/12                                        | 9 à 12m. / MOY.       | -               | 2                                     | -     |                  | +                |                  |
| 28 We.       | 50               | * 10a                                            | 3 ans W               | -               | 2                                     | -     |                  | +                |                  |

LES CAS MARQUÉS (\*) ONT REÇU UN TRAITEMENT THYROIDIEN AVANT

LE 1<sup>er</sup> EXAMEN RADIOLOGIQUE

MATURATION OSSEUSE ETABLIE D'APRÈS LES TABLES DE VICKERS-MARDING  
ET WILKINS (W)



C'est l'épiphyse distale du femur :

Elle apparaît en effet au cours des 2 derniers mois foetaux et est présente à la naissance.

Selon CAFFEY (19)      chez toutes les filles à terme  
                              chez 96% des garçons à terme

Selon CHRISTIE (20) chez 85 à 98% des nouveaux nés  
                              de 2,5 à 3 K.

                              chez 100% des nouveaux nés pesant  
                              de 3 à 3 k.500.

nous n'avons constaté l'absence du point fémoral inférieur dans aucun de nos 28 cas contrairement à certains auteurs.

DORFF en particulier (21)

rapporte le cas d'un jumeau myxoedemateux dont la radio du genou ne montre à 17 mois ni fémoral inférieur, ni tibial supérieur (la soeur jumelle de 17 mois étant normale).

Par contre, dans 7 cas (n° 1 à n° 7 du tableau V) le point fémoral inférieur est dysgénésique.

En admettant que la dysgénésie de ce centre a la même valeur que son absence, et que la dysgenésie en général pour dater le début de l'insuffisance thyroïdienne (3 - 22) nous serions autorisés à dire que dans ces 7 cas le myxoedème a débuté avant la naissance au cours des 2 derniers mois foetaux.

( nous signalons que la lecture d'une dysgenésie sur des radios non agrandies n'est pas toujours aisée, étant donné le très petit volume de cette épiphyse en particulier, nous n'avons pas retenu les "cas douteux").



Sur ces 7 cas: (tableau VI) aucun n'a atteint un niveau mental normal (en dépit du fait que 4 ont été traités avant l'âge de 6 mois, l'enfant traité le plus tôt à 2 mois 1/2 a le niveau le plus bas 25 .

Tableau VI : Niveau mental de 7 cas de myxoedème à début foetal probable.

| Nombre<br>de<br>cas | Zone      |       |       |        |
|---------------------|-----------|-------|-------|--------|
|                     | $\geq 90$ | 70.89 | 50.69 | $< 50$ |
| 7                   | 0         | I     | 2     | 4      |

SMITH, BLIZZARD, WILKINS (7)

rapportent 11 cas de myxoedème à début foetal traités avant 4 mois.

- 5 dont l'âge osseux est inférieur au 8° mois foetal ont des QI variant de 28 à 68 (nous rappelons que astragale et le calcaneum apparaissent du 4° au 8° mois foetaux),
- 6 avec un âge osseux égal ou supérieur au 8° mois foetal ont des QI compris entre 80 et 111.

Nous les laisserons conclure que :

l'hypothyroïdie intrautérine peut exister et que, plus précoce est cette hypothyroïdie, datée par le retard osseux et la dysgenèse épiphysie , plus mauvais est le pronostic mental bien que le traitement soit commencé avant 4 mois.



L'épiphyse proximale du tibia :

n'est présente à la naissance (19) que chez les 2/3 des enfants à terme.

Sa limite supérieure d'apparition est à 3 mois (9)

Son absence ou sa dysgenésie (observations 8 à 19) permettent seulement de supposer que l'hypothyroïdie a débuté avant 3 mois.

Quant au point de la tête fémorale :

Il apparaît (9) entre 3 et 6 mois et nous dirons (observations 20 à 28) que l'hypothyroïdie a débuté avant 6 mois.

Une restriction (voir tableau V)

les cas marqués d'un astérisque ont reçu quelques traitements thyroïdiens avant les premières radiographies.

Le traitement peut, dans ces cas, avoir guéri une dysgenésie préexistante, et rien ne permet d'infirmer un début plus précoce anté-natal en particulier,

La rapidité d'action du traitement étant parfois surprenante (22).

Dans 4 cas enfin, l'hypothyroïdie n'est apparue qu'après l'âge de 6 mois d'après les signes osseux et cliniques

Nous avons 1 cas de myxoedème tardif chez une fillette de 11 ans 1/2 dont le développement avait été normal jusque là,

Le niveau intellectuel de cette enfant est tout à fait normal (nous ne l'avons pas retenu dans nos tableaux).

Il a été démontré sur des séries plus importantes que l'hypothyroïdie survenant après 2 ans a peu d'action sur le développement intellectuel.

sur 17 cas (7) :

|    |    |       |    |
|----|----|-------|----|
| 13 | QI | >     | 90 |
| 3  | QI | 70.89 |    |
| 1  | QI | <     | 50 |



Tableau VI : Niveau mental en fonction du début de l'hypothyroïdie

| Début des<br>signes d'hypothyroïdie | Nombre de cas                         |     |       |       |     |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-----|-------|-------|-----|
|                                     |                                       | ≥90 | 78.89 | 50.69 | <50 |
| Avant<br>6 mois                     | Cas correctement traités avant un an. |     |       |       |     |
|                                     | 16                                    | 2   | 7     | 4     | 3   |
|                                     | Cas traités après 1 an                |     |       |       |     |
|                                     | 19                                    | 3   | 2     | 8     | 6   |
| Après<br>6 mois                     | 4                                     | 3   | 1     |       |     |

nous constatons :

- 1/- que le niveau mental est meilleur si le myxoedème a débuté après 6 mois,
- 2/- qu'il reste relativement meilleur cela a déjà été dit si le traitement est commencé tôt.
  - Avec sur 16 cas "correctement traités"
    - 9 niveaux > 70 contre 7 < 70
    - sur 19 cas "incorrectement traités"
      - 5 niveaux > 70 contre 14



En faveur de l'hypothèse d'un retentissement de l'hypothyroïdie sur le fœtus avant la naissance, nous avons vu que notre seul argument clinique, et nous en connaissons les difficultés d'interprétation, reste le retard osseux à l'âge prénatal.

Aucun autre fait clinique ne permet actuellement de démontrer directement, les besoins en hormone thyroïdienne avant la naissance et l'âge où elle devient nécessaire au développement fœtal.

En effet la connaissance de la physiologie thyroïdienne chez le fœtus reste limitée:

I/- L'âge où commence la sécrétion thyroïdienne a été fixé vers le 3<sup>o</sup> 4<sup>o</sup> mois de la gestation d'après les études histologiques et expérimentales :

- des cellules sécrétoires en follicules irréguliers apparaissent vers les 3<sup>o</sup> 4<sup>o</sup> mois fœtaux,

à 6 mois la colloïde est stockée dans quelques follicules,

et vers le 8<sup>o</sup> 9<sup>o</sup> mois dans la plupart des follicules,

la morphologie de la thyroïde est semblable quelque temps avant la naissance à celle de la vie extra-utérine (23)

- des expériences faites avec l'Iode radioactif ont montré que la thyroïde fœtale ne fixe pas l'I.R.A. avant la 12<sup>o</sup> semaine la fixation augmentant après la 14<sup>o</sup> semaine ( 24).

Dans une étude plus récente faite sur des malades hyperthyroïdiens avant un avortement thérapeutique (25), les auteurs ont constaté que la thyroïde fœtale fixe l'Iode I31 vers la 12<sup>o</sup> semaine mais en quantité infime.



- de la thyroxine a été mise en évidence chez l'embryon humain de 3 mois (26 - 27).

Donc (23) le foetus humain semble capable de produire sa propre hormone thyroïdienne "quelque temps" avant la naissance.

Mais des obscurités persistent sur l'âge de début d'une activité thyroïdienne foetale utile.

Notons que la thyroïde se développe beaucoup vers la fin de la grossesse (28) :

| <u>Poids de naissance:</u> | <u>Poids de la thyroïde 24 H après la naissance:</u> |
|----------------------------|------------------------------------------------------|
| 600 - 1249 g               | 1,01 ( $\pm 0,07$ )                                  |
| 1250 - 1999 g              | 1,58 ( $\pm 0,29$ )                                  |
| 2000 - 2500 g              | 3,31 ( $\pm 0,55$ )                                  |
| > 2.500 g                  | 3,42                                                 |

- 2/- Quant aux modalités de transmission placentaire Elles ne sont pas assez connues pour admettre une suppléance maternelle capable de protéger un foetus privé plus ou moins complètement de sa propre hormone thyroïdienne.

Les études sur ce sujet sont nombreuses, les résultats chez l'animal sont variables selon les espèces (29-30-31) et selon les expériences faites chez le même animal (29 - 30).

Chez la femme il semble que le passage soit extrêmement lent sans qu'il s'établisse d'équilibre entre la concentration du sang maternel et foetal (32-33).

Recemment en 1956 (34) GRUMBACH et WERNER ont repris cette étude chez des femmes enceintes après injection intra-veineuse de thyroxine ou de triiodothyronine marquées par l'Iode I31 (la date de l'injection avant l'accouchement variant de 10 minutes à 169 heures).



(la fixation de l'iode marqué libéré par le métabolisme de l'hormone radioactive injectée et la sécrétion d'hormones marquées par les thyroïdes maternelles et fœtales ayant été préalablement inhibées par l'administration d'iode à la mère)

La radioactivité totale du plasma et celle liée aux protéines (PBI I<sup>131</sup>) sont mesurées:

- dans le sang maternel 10 minutes avant et au moment de l'accouchement,
- dans le sang du cordon après la ligature

De ces mesures comparées les auteurs concluent:

Bien que le placenta humain à terme soit relativement imperméable à la thyroxine, une quantité non négligeable est transmise au fœtus,

Mais , ce passage est progressif et lent, il faut 169 heures pour que la concentration dans le sérum fœtal atteigne 49% de la concentration maternelle.

Le passage de la triiodothyronine semble plus rapide.

PAGE (35) en 1957 dans une revue générale sur la perméabilité placentaire, admet également qu'il existe une diffusion très lente de l'hormone thyroïdienne à travers le placenta selon un processus commun à toutes les grosses molécules.

Il semble donc, que le passage de l'hormone maternelle est variable, lent en particulier à la fin de grossesse. Il est probable qu'elle ne peut protéger le fœtus que de façon inconstante et incomplète.



De toutes façons, que les besoins foetaux augmentent, que le passage placentaire se fasse mal, les signes d'hypothyroïdie apparaissent souvent à la fin de la grossesse: les signes osseux restant le seul témoin indirect d'une atteinte cérébrale concomitante.

Mais à la naissance: la fonction thyroïdienne n'est pas au point (23):

Des arguments anatomiques (poids de la thyroïde, données microscopiques) expérimentaux, biologiques (taux de PBI et BEI) (36) tendent à prouver une augmentation de l'activité thyroïdienne pendant la période néonatale, donc une augmentation des besoins en hormone thyroïdienne, et de l'utilisation périphérique.

Or, si l'hormone thyroïdienne est nécessaire au "développement" normal du cerveau, celui-ci est loin d'être achevé à la naissance (37).

Le cortex du nouveau né a la même nombre de couches de cellules que l'adulte, mais elles sont beaucoup moins bien différenciées et les limites en sont moins nettes.

La différenciation des 5° et 6° couches se produit au 6° mois, celle des 2°, 3°, 4° couches au 8° mois de la vie foetale.

Cependant, à la naissance, si les neurones sont en aussi grand nombre que chez l'adulte, ils sont plus petits et plus irréguliers.

Les neurofibrilles sont incomplètement développées à la naissance, les corps de Nissl existent, ils apparaissent au cours du 3° mois foetal le lipopigment n'existe pas toujours à la naissance la myélinisation du cerveau, commence au cours du 9° mois de la vie intrautérine et progresse à un rythme différent selon les régions jusqu'à 3 ans



Ces digressions nous ont éloigné de nos observations. Elles laisseront peut être douter de l'efficacité d'un traitement dit "correct" institué même dès le premier mois de la vie (tableau VI).

Inversement, certains de nos cas de myxoedème, a début précoce, atteignent un niveau mental normal ( $\geq 90$ ) : 5 cas:

- dont 2 ont été traités ~~tôt~~ avant 4 mois,
- mais 3 tardivement entre 1 an 1/2 et 6 mois

En analysant de plus près les observations de ces 5 cas nous constatons qu'ils ont tous au premier examen clinique un myxoedème modéré.

Le diagnostic de ces cas "douteux" cliniquement a évidemment été confirmé par les signes radiologiques biologiques et l'épreuve du traitement).

Ceci nous conduit à essayer de préciser le deuxième élément clinique du pronostic mental.

#### B/- L'INTENSITE DE L'HYPOTHYROIDIE:

Pas plus que le diagnostic de myxoedème ne se fait comme le dit WILKINS sur un seul signe, mais sur un ensemble des signes, nous n'avons jugé l'intensité de l'hypothyroïdie sur un seul signe (soit par exemple le degré du retard statural) mais sur un ensemble de signes cliniques donnant à l'enfant, soit un aspect seulement évocateur, soit un aspect typique voire caricatural de la maladie.

Nous avons classé nos observations essentiellement d'après l'intensité des signes fonctionnels, et l'intensité de l'infiltration ~~cutané~~-muqueuse qui donnent à première vue son aspect particulier à la maladie.



En effet, au cours des premiers mois de la vie, le retard de croissance et de développement est un signe encore inconstant.

Par exemple :

- 2 enfants ont au même âge l'un un myxoedème typique, l'autre un myxoedème modéré d'après les signes donnés,

Le retard statural reste cependant dans les 2 cas dans les limites physiologique (8) :

M. Jean Luc à 2 m.I/2= myxoedème typique:  
taille 55,5 cm soit -7,5%,

M. Sylvie à 2 m.I/2= myxoedème modéré :  
taille 55 cm soit -8%

- soit d'autre part 2 cas de myxoedème, à peu près du même âge :

le retard statural est net dans le 1er cas physiologique dans le second.

Or ces deux enfants ont un myxoedème intense :

B. Colette à 3 m.I/2 : taille 49,5 cm soit -20%

H. Arnie à 3 mois : taille 56 cm soit -7 %

Plus tard, chez l'enfant plus âgé:

Si le retard statural et osseux existent toujours plus ou moins nets généralement selon l'intensité et la durée de l'hypothyroïdie :

- par exemple: 2 enfants du même âge ayant un retard statural proportionnel au degré de leur hypothyroïdie :

T. Danielle à 2 ans I/2 Myxoedème modéré :  
taille 65 cm soit -12%

B. Sylvie à 2 ans I/2 Myxoedème caricatural  
taille 65 cm soit - 27%



Nous trouvons dans un certain nombre de cas une dissociation évidente des signes cliniques.

Nous en citerons 3 exemples - chez ces 3 enfants, malgré un retard statural, osseux et intellectuel important, les signes de myxoedème proprement dit sont restés discrets jusqu'à un âge avancé. (bien que dans ces trois cas, l'hypothyroïdie ait débuté avant 6 mois et pour le Ier probablement in utero).

1 - C. Claude a 11 ans I/2: taille 98 cm - 31%  
QI = 40  
IRA = 11% - 11%

2 - S. Daniel à 10 ans I/2: taille 96 cm - 29%  
QI = 65  
IRA = 60% (trouble de l'hormonogénèse)

3 - R. Joëlle à 3 ans: taille 71 cm - 24%  
QI = 40  
IRA = -8% -6%

(voir tableau VII)



Nos résultats :      Tableau VII

Niveau mental en fonction de l'intensité du myxoedème

|                                                          |                        | Nombre<br>de cas | Zone |       |       |      |
|----------------------------------------------------------|------------------------|------------------|------|-------|-------|------|
|                                                          |                        |                  | ≥ 90 | 70.89 | 50.69 | < 50 |
| Début des<br>signes<br>d'hypothy.<br><br>avant 6<br>mois | Cas traités avant 1 an |                  |      |       |       |      |
|                                                          | Myxoedème<br>intense   | I3               | 0    | 7     | 4     | 3    |
|                                                          | Myxoedeme<br>modéré    | 3                | 2    |       |       |      |
|                                                          | Total                  | I6               | 2    | 7     | 4     | 3    |
|                                                          | Cas traités après 1 an |                  |      |       |       |      |
|                                                          | Myxodème<br>intense    | I2               |      | 2     | 7     | 4    |
|                                                          | Myxoedème<br>modéré    | 7                | 3    |       | I     | 2    |
|                                                          | Total                  | I9               | 3    | 2     | 8     | 6    |
|                                                          |                        |                  |      |       |       |      |
| Après<br>6 mois                                          |                        | 4                | 3    | I     |       |      |



La "mesure" du degré de l'hypothyroïdie sur les seuls signes cliniques reste évidemment soumise à beaucoup d'erreurs et d'inconnues:

- observateurs différents,
- âge différent des enfants au premier examen, un myxoedème encore modéré, peut devenir intense quelques mois plus tard si le traitement, dans le doute, est différé.

Deux exemples :

M.S. à 3 mois = Myxoedème fruste, taille -14%  
à 6 mois = Myxoedème typique taille - 20%

T.R. à 6 mois I/2 = myxoedème fruste taille -14%  
à 9 mois = myxoedème typique taille -17%

- un traitement thyroïdien commencé avant le premier examen,
- enfin la dissociation des signes cliniques .
  - signes fonctionnels et retard de développement,
  - précocité et intensité paradoxalement peuvent ne pas être parallèles.

Il semble qu'il puisse exister des réponses variables, individuelles, somatiques et fonctionnelles à l'insuffisance thyroïdienne.

Au total, l'appréciation du degré de l'insuffisance thyroïdienne sur les signes cliniques reste une méthode imprécise.

Il serait souhaitable de pouvoir mesurer l'intensité de l'insuffisance hormonale par des épreuves biologiques:

- Le dosage de l'Iode protidique sanguin d'une part, mais dans l'état actuel des possibilités, ce dosage n'a pu être effectué de façon systématique et nous ne pouvons pas tirer de conclusion des chiffres isolés dont nous disposons.

Rappelons cependant l'importance que les auteurs étrangers (38-39) attachent au dosage de l'Iode protidique (PBI) et surtout à la fraction extraite par le Butanol (BEI) non seulement pour déterminer l'intensité initiale de l'hypothyroïdie, mais aussi pour contrôler le traitement.



| FIXATIONS d'IRA < 10% |               |                        |                            |                      |            | FIXATIONS d'IRA ≥ 10% < 20% |               |                        |                            |                      |           | FIXATIONS d'IRA ≥ 20% |               |                        |                            |                      |           |
|-----------------------|---------------|------------------------|----------------------------|----------------------|------------|-----------------------------|---------------|------------------------|----------------------------|----------------------|-----------|-----------------------|---------------|------------------------|----------------------------|----------------------|-----------|
| OBSERVATIONS          | NIVEAU MENTAL | INTENSITÉ DU MYXOEDEME | AGE AU MOMENT DE L'EPREUVE | TAUX DE FIXATION IRA |            | OBSERVATIONS                | NIVEAU MENTAL | INTENSITÉ DU MYXOEDEME | AGE AU MOMENT DE L'EPREUVE | TAUX DE FIXATION IRA |           | OBSERVATIONS          | NIVEAU MENTAL | INTENSITÉ DU MYXOEDEME | AGE AU MOMENT DE L'EPREUVE | TAUX de Fixation IRA |           |
|                       |               |                        |                            | AVANT TSH            | APRÈS TSH  |                             |               |                        |                            | AVANT TSH            | APRÈS TSH |                       |               |                        |                            | AVANT TSH            | APRÈS TSH |
| 1                     | 60            | I.                     | 4m                         | * 0,5% - 0%          |            | 20                          | 34            | MODÈRE                 | 11a½                       | * 11% - 11%          | 5% - 8%   | 27                    | < 25          | I                      | 2m                         | * 27% - 21%          |           |
| 2                     | 65            | I                      | 5m½                        | * 0% - 0%            |            | 21                          | 75            | I.                     | 31a                        | 12% - 5%             |           |                       |               |                        | 7m                         | 38% - 22%            |           |
| 3                     | 60            | I.                     | 11a                        | 0% - 0%              | 0% - 0%    | 22                          | 40            | I.                     | 7a                         | 15% - 6%             |           |                       |               |                        | 2a                         | 0% - 3%              | 0% - 5%   |
| 4                     | 75            | I.                     | 10a                        | 0% - 0%              |            | 23                          | 63            | I.                     | 5m                         | * 11% - 8%           |           | 28                    | 43            | MODÈRE                 | 10a½                       | 60%                  |           |
| 5                     | 53            | MODÈRE                 | 2a                         | * 0% - 15%           | 5% - 6%    | 24                          | 118           | MODÈRE                 | 6a                         | 13% - 15%            |           |                       |               |                        | 13a½                       | 38% - 41%            |           |
| 6                     | 65            | I                      | 25a                        | 1% - 9%              | 10% - 10%  |                             |               |                        | 8a                         | 5% - 7%              | 12% - 15% | 29                    | 30            | I                      | 4a                         | * 56% - 77%          |           |
| 7                     | 85            | I                      | 6a½                        | 3% - 0%              | 6% - 9%    | 25                          | 110           | I                      | 35a                        | 10% - 9%             |           | 30                    | 34            | I                      | 10a                        | * 53% - 60%          |           |
| 8                     | 75            | I                      | 5m                         | 1,8% - 2,7%          |            | 26                          | 60            | I                      | 7m                         | * 18% - 9%           |           | 31                    | 56            | I                      | 2a½                        | 22% - 7%             | 31% - 10% |
|                       |               |                        | 10m                        | 8% - 1%              | 3,5% - 10% |                             |               |                        | 3a                         | 58% - 60%            |           | 32                    | 90            | MODÈRE                 | 4m½                        | * 41% - 20%          |           |
| 9                     | 115           | MODÈRE                 | 12a                        | 1% - 4%              | 11% - 24%  |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        | 3a                         | 10% - 13%            | 5% - 0%   |
| 10                    | 30            | I                      | 8m                         | * 4% - 1%            |            |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
|                       |               |                        | 16m                        | 13% - 4%             | 12% - 5%   |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
| 11                    | 112           | MODÈRE                 | 10a                        | 4% - 10%             |            |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
| 12                    | 65            | I.                     | 4a                         | 5% - 8%              |            |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
|                       |               |                        | 6a                         | 17% - 8%             |            |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
| 13                    | 38            | I.                     | 6m                         | * 6% - 1%            |            |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
|                       |               |                        | 2a½                        | 10% - 11%            | 3% - 4%    |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
| 14                    | 95            | MODÈRE                 | 16a                        | 6% - 13%             | 1% - 0%    |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
| 15                    | 50            | I.                     | 11a                        | 7% - 8%              | 3% - 5%    |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
|                       |               |                        | 15a½                       | 6% - 0%              | 4% - 6%    |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
| 16                    | 60            | MODÈRE                 | 7a                         | 8% - 6%              |            |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
| 17                    | 70            | I                      | 4a                         | 8,5% - 5,5%          |            |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
| 18                    | 95            | MODÈRE                 | 5a                         | 8% - 4%              |            |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |
| 19                    | 85            | I.                     | 6a                         | * < 10%              |            |                             |               |                        |                            |                      |           |                       |               |                        |                            |                      |           |

\* FIXATIONS FAITES AVANT TOUT TRAITEMENT THYROIDIEN

I : MYXOEDEME INTENSE CLINIQUEMENT

TSH : 3 INJECTIONS de THYREOSTIMULINE ENDOZANCRINE 100 U

SAUF : CAS 9 : 6 x 100u

CAS 27 : 66 x 100u

\* FIXATIONS FAITES AVANT TOUT TRAITEMENT THYROIDIEN

I: MYXOEDEME INTENSE CLINIQUEMENT

TSH: 3 INJECTIONS de THYRÉOSTIMULINE ENDOCRINE  
100 U

SAUF: CAS 9 : 6 x 100 U

CAS 27 : 66 x 100 U



- La fixation thyroïdienne d'iode radioactif d'autre part, si elle a aidé à confirmer le diagnostic ne nous a pas permis de trouver une corrélation précise avec l'intensité clinique de l'hypothyroïdie.

Nous indiquons dans le tableau VIII :

- les taux de fixation d'IRA (connus dans 32 cas)
- comparés à l'intensité clinique du myxoedème avant le début du traitement.

Nos résultats ont été répartis en 3 groupes selon le taux d'iode magné fixé :

- ou
- à la 6<sup>e</sup> heure (I 131)
  - à la 4<sup>e</sup> heure (I 132)

1<sup>er</sup> groupe : cas où la fixation est  $< \text{à } 10\%$

2<sup>e</sup> groupe : " est  $> 10\% < 20\%$

3<sup>e</sup> groupe : " est  $> \text{à } 20\%$

Lorsque plusieurs examens ont été faits chez le même malade, nous les avons cités.

Les épreuves faites avant tout traitement thyroïdien sont marquées d'un astérisque (13 cas). Pour les autres la durée minimum d'interruption du traitement avant l'épreuve est de 6 semaines.

Dans les cas traités avant la fixation d'IRA il est, en particulier pour les fixations nulles  $< 10\%$  impossible de conclure si un tissu thyroïdien existait ou non initialement, ou s'il s'est atrophié à la suite d'un traitement long (40).

Nous n'avons pu jusqu'à maintenant avec la thyreostimuline utilisée :

- soit augmenter la fixation thyroïdienne dans les cas traités (sauf peut être cas n° 9, n° 24),



- soit envisager la possibilité d'un myxoedème d'origine hypophysaire.

Nous constatons que parmi les 9 cas de myxoedème dits "modérés" cliniquement :

|   |                          |                       |
|---|--------------------------|-----------------------|
| 6 | ont une fixation précoce | $<$ à 10%             |
| 2 | "                        | $\geq$ 10% et $<$ 20% |
| 2 | "                        | $>$ 20%               |

Les résultats mentaux (tableau IX) ne semblent pas meilleurs lorsque la fixation thyroïdienne prise seule comme critère d'intensité, n'est pas nulle.

Par contre, sur les 6 cas de myxoedème ayant une fixation normale ou supérieure à la normale :

5 ont un niveau mental  $<$  60  
1 seul est normal.

Cinq de ces observations, la 5<sup>e</sup> étant plus récente, ont été rapportées antérieurement comme hypothyroïdies par anomalie congénitale de la synthèse hormonale (41)



Tableau IX : Résultats mentaux et taux de fixation de l'IRA

| Taux de fixation<br>IRA à la 6 <sup>e</sup> ou 11 <sup>e</sup><br>4 <sup>e</sup> heure | Nombre<br>de<br>cas | ZONE |       |       |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------|-------|-------|------|
|                                                                                        |                     | ≥90  | 70.89 | 50.69 | < 50 |
| < 10%                                                                                  | 19                  | 4    | 5     | 8     | 2    |
| ≥ 10% < 20%                                                                            | 7                   | 2    | 2     | 1     | 2    |
| > 20%<br>Troubles de<br>l'homonogenese                                                 | 6                   | 1    |       | 1     | 4    |

SILVERMAN et WILKINS (40) rapportent 14 cas de myxoedème congénital et comparent le taux de fixation d'IRA, avant tout traitement thyroïdien, à l'intensité clinique de l'hypothyroïdie,

( 14 cas antérieurement traités, avec fixation nulle avant et après TSH ont été éliminés de l'étude).

8 ont une fixation nulle,  
le myxoedème était intense et évident dans  
tous les cas à la naissance ou dès les premiers  
mois de la vie.

- l'âge osseux inférieur à la naissance (7)

- " inférieur à 3 mois (1)

4 ont une fixation légère,  
l'apparition des signes d'hypothyroïdie est  
plus lente, plus insidieuse au cours de la  
première année.

3 d'entre-eux ont un aspect de myxoedème modéré.



Cependant, dans ces 4 cas l'insuffisance thyroïdienne a débuté précocement avant 6 mois (signes osseux), 2 enfin ont une fixation normale (troubles de l'homonogénèse) les signes d'hypothyroïdie ont débuté à la naissance.

Ces résultats suggèrent :

- L'absence de thyroïde dans les cas de myxoedème précoce et intense,
- l'existence de quelques fragments de corps thyroïde en place ou ectopiques (42) suffisants pour retarder le développement des signes cliniques pendant les premiers mois, on comprend mal dans ces cas de myxoedème modéré, la dissociation entre l'atteinte précoce du développement osseux et l'apparition retardé des autres signes cliniques.

Nous signalons deux associations cliniques rencontrées dans nos observations :

1°/- l'association au myxoedème d'une cardiopathie congénitale (7) :

5 cas dont 4 CIV  
1 CIA

3 d'entre eux ont un myxoedème par trouble congénital de la synthèse hormonale.

Aucun de ces cas n'atteint un niveau mental  
> 70

soit 1 = 65

4 entre 25 et 34

2°/- L'association au myxoedème d'un ictère physiologique prolongé (43 - 44):

4 cas  
le diagnostic a été fait par exclusion,  
l'ictère a guéri au bout de 1 à 3 mois

Aucun n'avait de signes d'ictère nucléaire  
dans les 4 cas les signes d'hypothyroïdie



ont débuté précocement :

2 avant 3 mois,

2 avant la naissance.

Le niveau mental reste bas :

2 = 60

2 = 25 et 38

Les hypothèses pathogéniques posées par ces associations :

- Myxoedème, en particulier, par anomalie congénitale de l'homonogène,
- Cardiopathie congénitale,
- Ictère néo-natal prolongé

sortent des limites de notre étude.

Nous constaterons seulement la précocité de l'hypothyroïdie dans ces cas, et le mauvais pronostic mental.



V - LE PRONOSTIC MENTAL ET LES SIGNES NEUROLOGIQUES  
LES SIGNES ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES, L'EVOLU-  
TION DU DEVELOPPEMENT INTELLECTUEL SOUS TRAITE-  
MENT, LES TROUBLES DU COMPORTEMENT.

=====

Nous avons vu dans cette première partie l'importance mais aussi, les limites, pour porter un pronostic mental des modalités du traitement, de la précocité et du degré de l'insuffisance thyroïdienne (d'après les signes cliniques et biologiques).

Nous essaierons d'étudier plus particulièrement l'"encephalopathie " associée au myxoedème d'après :

- 1°/- les données de l'examen neurologique,
- 2°/- les signes electro-encephalographiques, les signes mentaux,
- 3°/- Niveau de développement intellectuel et,
- 4°/- Troubles du comportement associés avant et après traitement.

I°/- LES SIGNES NEUROLOGIQUES :

Nous n'avons pas trouvé dans nos observations de signes neurologiques ayant une valeur localisatrice précise, sinon des troubles variables, du tonus et des réflexes, une activité motrice stéréotypée, ou désordonnée sans choréo-athétose.

Des troubles mal caractérisés de la marche, retardée, hésitante, les genoux fléchis, signes que nous retrouverons dans les cas où le niveau mental est très voisin de l'idiotie ou de l'imbecillité.

Des crises convulsives dans 2 cas dont un petit mal typique (niveau intellectuel 75 et II2).



Un signe constant avant traitement, l'hypotonie musculaire et le retard du développement moteur assez longs à s'améliorer indépendamment du niveau intellectuel.

Les troubles neurologiques sont signalés (7-45) dans 26 cas de myxoedème congénital sur 79 :

- hypertonie musculaire,
- hyperréflexivité,
- incoordination musculaire,
- signes d'épilepsie.

Dans tous les cas, le myxoedème était précoce et intense, les signes neurologiques irréversibles même avec un traitement précoce, et associés dans la plupart des cas à un retard intellectuel important.

## 2°/- LES SIGNES ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES :

Nous avons relevé dans nos cas de myxoedème essentiellement 3 types d'anomalies electro-encéphalographiques :

- 1°/- des modifications portant sur la fréquence et l'amplitude du rythme dominant ou rythme de base.
- 2°/- des anomalies lentes surajoutées,
- 3°/- des signes typiques d'épilepsie

### A/- Nos résultats :

- 1°/- Les modifications du rythme de base et leur évolution sous traitement thyroïdien :



- 15 EEG ont été faits avant le début du traitement (nous n'avons pas tenu compte des EEG effectués dans les autres cas après une durée variable de traitement)
- 9 ont été interprétés comme normaux d'après la fréquence du rythme de base selon l'âge (variant de 3 mois à 7 mois 1/2 au moment de l'examen (46), d'après l'amplitude des ondes,
- 6 comme anormaux dont 2 peu voltés, tous avaient un rythme dominant lent inférieur au rythme de base minimum pour l'âge.

Ces 15 cas avaient un myxoedème a début précoce  
13 un myxodème intense.

Niveau mental de ces 15 cas:

|                         | Nombre de cas | Zone      |       |       |        |
|-------------------------|---------------|-----------|-------|-------|--------|
|                         |               | $\geq 90$ | 70.89 | 50.69 | $< 50$ |
| Rythme de base normal   | 9             | 1         | 2     | 3     | 3      |
| R. de B lent pour l'âge | 6             |           | 2     | 3     | 1      |

Evolution du R. de B. sous traitement thyroïdien:

- sur les 9 cas normaux au départ, 3 ont eu un 2° examen après arrêt du traitement de 6 mois en moyenne.  
Dans ces 3 cas le rythme de base est devenu lent en même temps que réapparaissaient les signes d'hypothyroïdie.
- nous indiquons dans le tableau suivant l'évolution de la fréquence du R. de B. après une durée de traitement de 4 mois à 3 ans pour les 6 autres cas.



| Observations | Niveau mental | Age au I <sup>o</sup> EEG avant traitement | R.de B.                                 | Durée du traitement avant le dernier EEG | R.de B.            |
|--------------|---------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|
| I.M.S.       | 63            | 6mI/2                                      | 2,5c/s                                  | 1 a                                      | 3 à 4 c/s          |
| 2.B.B.       | 85            | 8 m                                        | 2 à 3c/s<br>peu volté                   | 4 m                                      | 3 à 4 c/s          |
| 3.B.J.J.     | 53            | 2 a                                        | 3 à 4c/s<br>peu volté                   | 4 m                                      | 5 à 6 c/s<br>(N)   |
| 4.B.S.       | 56            | 2aI/2                                      | 3 c/s                                   | 7 m                                      | 5 c/s              |
| 5.R.J.       | 71            | 3aI/2                                      | 4 à 5c/s                                | 5 m                                      | 6 à 7 c/s<br>(N)   |
| 6.C.C.       | 40            | IIaI/2                                     | Pas d'alpha<br>ondes lentes<br>3 à 4c/s | 3 a                                      | pas d'amélioration |

Sous traitement, le rythme de base s'accélère ou se normalise.

Sauf dans un cas (n° 6): le R. de B. qui devrait à 11 a I/2 être voisin du rythme alpha de l'adulte est remplacé par des ondes lentes de 3 à 4 c/s retrouvées inchangées après 3 ans de traitement (niveau intellectuel: 40)

Le diagnostic et le traitement furent dans ce cas particulièrement tardifs puisque l'hypothyroïdie avait ~~probablement~~ débuté dès la vie foetale.



Nous en rapprocherons le cas d'une enfant de 4 ans examinée pour la première fois après un traitement à la fois tardif, insuffisant et discontinu dont l'EEG ne montrait pas d'alpha mais des ondes lentes delta de 1 à 3 c/s généralisées (niveau intellectuel: 50%).

## 2°/- Les anomalies lentes surajoutées :

Nous avons trouvé dans 4 cas des ondes ayant en commun les caractères suivants :

- leur fréquence inférieure au rythme dominant qui est soit normal, soit encore un peu lent pour l'âge.
  - ondes lentes de 3 à 4 c/s
  - ondes theta de 4 à 7 c/s
- éclatant en bouffées généralisées, synchrones spontanées à maximum antérieur, seulement plus lentes et plus amples après hyperpnée et SLI qui ne font pas apparaître d'anomalies épileptiques typiques.

Malheureusement dans ces 4 cas le premier EEG a été fait après le début du traitement (antérieur au 1<sup>er</sup> examen dans le service)

Nous ne pouvons par conséquent pas affirmer l'existence de ces rythmes anormaux au départ.

Mais nous avons retrouvé ces anomalies aux examens EEG successifs. Dans les 4 cas le myxoedème était à la fois précoce et intense, et le début du traitement différé après 1 an.

Rien ne nous permet de dire qu'il puisse dans ces cas exister une encéphalopathie indépendante de l'hypothyroïdie (en particulier pas de crises convulsives).



Notons soulignerons que l'âge du 1er EEG varie de 6 ans à 12 ans et que ces anomalies apparaissent épisodiquement.

En effet :

- le rythme theta peut être le rythme dominant jusqu'à 4 ans (47)
- des rythmes lents de 1 à 3 c/s peuvent se voir jusqu'à 5 ans (48)
- hyperpée et SLI font normalement apparaître des rythmes lents chez l'enfant (theta d'abord et parfois ondes rythmiques de 3 c/s) (48).

#### NCS & OBSERVATIONS :

| Observations   | Niveau mental | Age de début d'un trait. correct | Age au 1 <sup>er</sup> EEG | Qualités d'ondes les-retrouvées aux examens successifs                           |
|----------------|---------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1-R. Joelle    | 60            | 3 a                              | 6 a                        | R. de B. 4 à 7 c/s<br>bouffées d'ondes theta bilatérales symétriques             |
| 2-L.J. Claude  | 40            | 7 a                              | 7 et 12                    | R. de B. 6 à 7 c/s<br>bouffées d'ondes lentes 3 à 4 c/s généralisées à max. ant. |
| 3-O. Hislaine  | 30            | 1 a                              | 1 et 12                    | R. de B. 9 c/s normal<br>bouffées d'ondes theta généralisées                     |
| 4-H. Micheline | 34            | 10 et 12                         | 12 a                       | R. de B. 7 à 8 c/s<br>normal bouffées d'un des rythme max. ant. symétriques      |



Dans ces 4 cas, notons que le niveau mental ne dépasse pas 60, mais la proportion de ces anomalies lentes reste faible dans notre série ou 21 cas ont un niveau mental  $< 70$  dont 14 incorrectement traités.

3°/- Des signes de comitialité (5 cas)

- Latentes= EEG Seules: pointes et pointes ondes.

Dans 2 cas :

n° 1 (S.D. QI = 40

- myxoedème a début précoce - diagnostic et traitement ont été différés jusqu'à l'âge de 10 ans.
- pas d'E.E.G. avant traitement,
- 2 mois après le début du traitement thyroïdien I° EEG anormal par la présence de bouffées généralisées paroxystiques d'ondes lentes, pointes et pointes d'ondes,
- même tracé anormal aux EEG suivants sous traitement thyroïdien seul,
- un 5° EEG fait après 1 an 1/2 d'arrêt du traitement (négligence des parents) ne montre pas de signes de comitialité.

n° 2 (B.G.) QI = 75

- myxoedème a début précoce traité correctement depuis l'âge de 9 mois.
- à 9 ans le I° EEG fait chez cette enfant montre après hypnée et SLI d'amples ondes lentes, et des pointes ondes paroxystiques symétriques.

Nous ne possédons pas d'autre E.E.G. dans ce cas.



- Manifestations comitiales cliniques :

3 cas :

N° 1 (D.J.) QI= 112

- Myxoedème a début précoce traité correctement à partir de 16 mois.
- à 6 ans 1ère manifestation clinique d'un petit mal typique confirmé par l'E.E.G. le traitement thyroïdien poursuivi seul jusqu'à 10 ans n'améliore pas les signes cliniques et électriques.
- Amélioration qui a suivi un traitement spécifique (Epidione alepsal)

N° 2 (T.K.) niveau mental= 75

- myxoedème a début précoce traité correctement à partir de 9 mois.
- 1 et 2 mois respectivement après le début du traitement, elle fait une crise convulsive généralisée, et un état de mal convulsif les EEG fait 3 jours après les crises n'ont pas montré de signes de comitialité, un traitement par le gardénal a été associé au traitement thyroïdien.
- Cette enfant a maintenant 2 ans et n'a plus fait de convulsions.

N° 3 (S.S.) QI= 100

- Crise convulsive isolée survenue après un surdosage thérapeutique provenant d'une erreur maternelle.
- L'enfant avait pris 75 cg d'extrait thyroïdien dans une journée.



B/- L'interprétation de ces anomalies reste difficile qu'il s'agisse de leur relation avec le myxoedème ou de leur signification pour le pronostic mental.

I°/- Les anomalies du R. de B. sont parmi les ~~mieux~~ connues et les mieux étudiées.

Dans nos observations, elles nous ont paru relativement indépendantes du pronostic mental.

6 cas sur 9 malgré un rythme de base normal ont un niveau mental  $< 70$ .

Ceci concorde avec les constatations faites entre autres par Henry (49) et Beckett (50) qui ne trouvent pas de relations entre développement mental et R. de B.

Sur 79 cas (50) de déficiences intellectuelles primitives:

- 87% ont une maturité électrique normale ou moyenne,

- 13% seulement une immaturité.

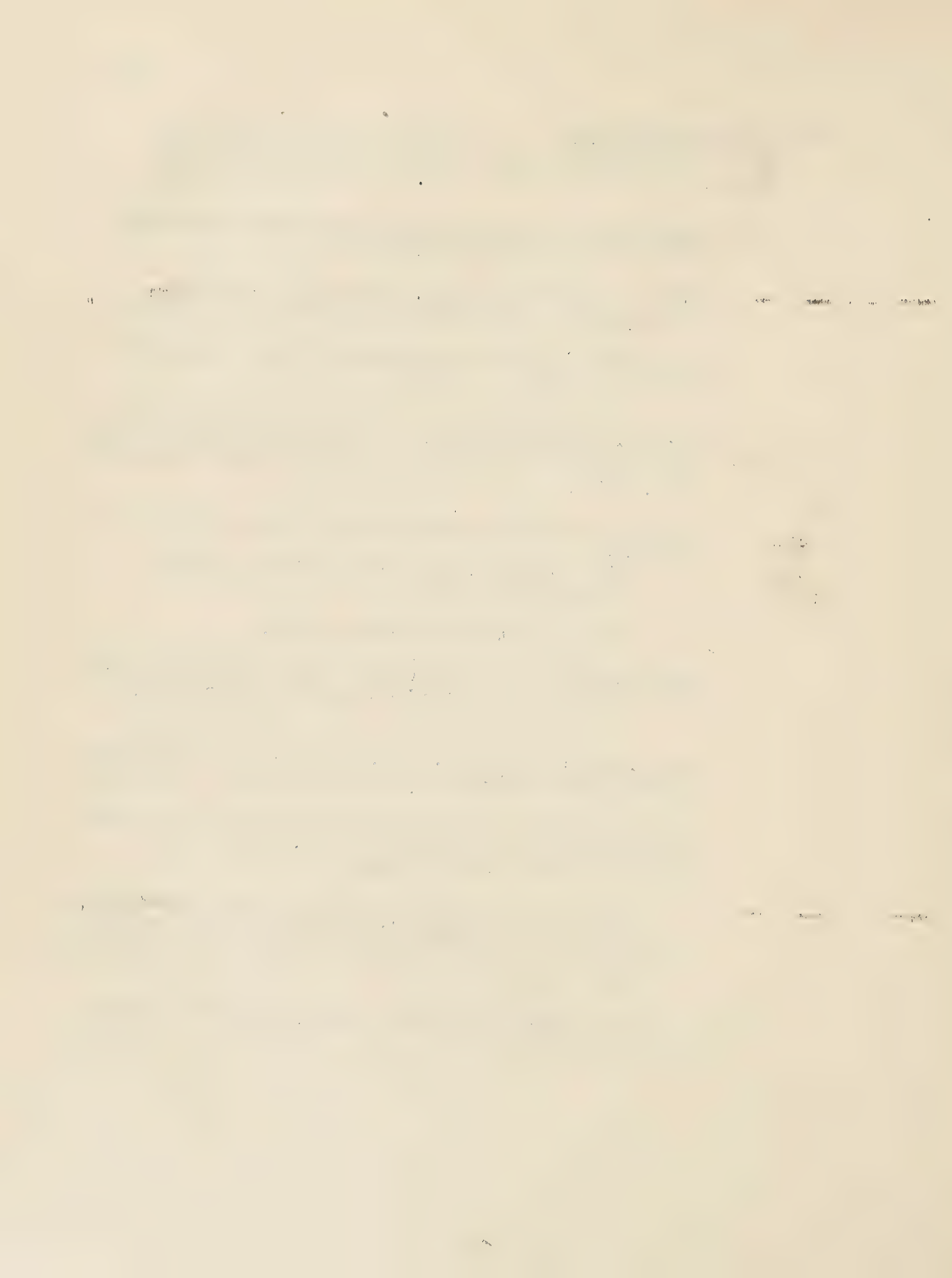
Pas davantage de corrélation dans les 2 groupes de QI les plus élevés  $> 57$  et les plus bas  $< 38$ .

Les rapports entre R. de B. et fonction thyroïdienne ont été étudiés en particulier chez l'adulte.

Certains auteurs ont trouvé une corrélation assez étroite entre la fréquence du R. de B. et le taux du métabolisme de base.

Constatations faites soit chez des sujets normaux (51) la **thyroxine** entraînant parallèlement une augmentation du rythme et du métabolisme de base,

soit chez des malades myxoedémateux et hyperthyroïdiens (52)



Pour HIMWICH (HE) il existe une corrélation entre le taux du métabolisme cérébral (mesuré par consommation d'oxygène) avant et après traitement et le rythme de base (étude faite sur 11 cas de myxoedème congénital (53).

Pour d'autres auteurs la corrélation n'est pas aussi stricte:

- Les 7 cas de GUILLAIN (dont 3 myxoedèmes congénitaux) (54)
- CLOCHE et AZERAD (55) dans une étude récente portant sur l'E.E.G. des dysthyroïdies ne trouvent pas de rapports constants entre R. de B. et MB

La modification du rythme cérébral plus lente et progressive ne suit pas fidèlement la courbe du métabolisme.

En conclusion :

- le ralentissement du rythme de base n'est évidemment pas une anomalie spécifique au myxoedème,
- nous n'avons pu comparer R. de B. et M.B. chez nos enfants, mais nous n'avons pas trouvé de rapport entre la fréquence du R. de B. et l'intensité du myxoedème.
- nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le niveau mental et la maturité électrique (pas davantage que dans les autres cas de déficience intellectuelle).

Sauf dans deux cas où un tracé lent global persiste après un traitement tardif (QI= 40 et 50)

CHAPTAL (56) constate également que des anomalies lentes diffuses peuvent persister lorsque le traitement est tardif parallèlement à un retard intellectuel important, alors qu'un traitement précoce et bien suivi entraîne une maturation électrique rapide.



2°/- Les anomalies lentes surajoutées:

Ne sont pas davantage spécifiques du myxoedème :

sur les 79 cas précédemment cités (50) de déficience intellectuelle primitive: 40% ont des anomalies de ce type dysrythmie du type I ou II avec ondes lentes non spécifiques mais rythmiques de 4 c/s ou 4 à 7 c/s

Mais elles ont été signalées par différents auteurs :

- dans le myxoedeme congénital :

DAVIGNON et MELIN (57)  
altérations EEG importantes, ondes theta et delta, persistant sous traitement parallèlement à un développement intellectuel médiocre.

CHAPTAL (56)  
dans certains de ses cas de "myxoedème encéphalopathique" trouve des bouffées hypersynchrones d'ondes lentes delta ou thêta persistant après traitement.

- Chez l'adulte :

VAGUE et GASTAUD (58)  
Note la fréquence des bouffées d'ondes thêta généralisées sur les tracées EEG des hypothyroïdies.

CLOCHE, AZERAD (55)  
Dans 3 cas de myxoedème (dont 1 congénital) bouffées thêta intermittentes, mais rythmiques à dominance antérieure, pouvant persister sous traitement évoquant disent-ils une autre cause que la dysthyroïdie aux perturbations EEG.

L'interprétation de ces anomalies, reste encore du domaine de l'hypothèse:



- sont-elles le signe d'une encéphalopathie associée indépendante de l'insuffisance hormonale,
- sont-elles le témoin d'anomalies cérébrales consécutives à l'hypothyroïdie.

La première de ces hypothèses est en général admise.

CHAPTAL (17) en particulier chez 8 nourrissons associant myxoedème et encéphalopathie trouve:

- outre les signes EEG,
- un syndrome neurologique :  
crises convulsives localisées ou généralisées, troubles importants du tonus et des réflexes dans plusieurs cas un syndrome pyramidal.
- des anomalies de l'encéphalographie gazeuse dans tous les cas :  
hydrocéphalie diffuse ou localisée  
atrophie corticale.

Dans nos observations, en particulier dans les cas où le niveau mental ne dépasse pas 50 malgré un traitement précoce:

- les signes EEG sont constants,
- nous n'avons mis en évidence aucun signe neurologique précis.
- les encéphalographies gazeuses faites chez 5 enfants dont le QI est inférieur à 50 ne nous ont pas montré de signes nets d'atrophie corticale ou de dilatation ventriculaire (compte tenu des causes d'erreur d'interprétation).

(il n'est cependant ni exclus, ni démontré que le risque d'une encéphalopathie associée est peut être plus grand chez le fœtus ou le nouveau né myxoedémateux, nous avons relevé dans 2 cas une anoxie néonatale supérieure à 5 minutes QI= 38 et 60)



Au total, quelle que soit l'hypothèse pathogénique envisagée, ces anomalies permettraient, dans le myxoedème congénital de prévoir un mauvais résultat intellectuel.

TOPPER (14) dit que le pronostic mental peut être basé en particulier sur l'EEG initial et ses modifications sous traitement.

(sur les 7 mauvais résultats mentaux de sa série, 5 avaient des signes EEG de "dysfonctionnement cérébral diffus").

3°/- Nous avons isolé les signes d'épilepsie proprement dits parce qu'ils semblent avoir souvent une signification différente

L'association de signes d'épilepsie au myxoedème a déjà été signalée :

- TOPPER (14) 2 cas de signes EEG d'épilepsie sans crises cliniques QI= III et 94,
- SZAN ( ) dans sa thèse  
8 cas avec apparition de signes électriques de comitialité dans 2 cas après traitement
- VAGUE (58)  
4 cas sur 9 de myxoedème acquis de l'adulte ont des anomalies épileptiques avérées ou latentes.
- CLOCHE et AZERAD (55)  
signes de comitialité électrique dans un cas de myxoedème congénital.

L'interprétation reste également du domaine de l'hypothèse.

Sur 79 cas de déficiences intellectuelles 9 soit 12% (50) ont des signes typiques d'épilepsie électriques sans convulsions.



Cependant, dans nos cas, l'association de signes de comitialité et de retard mental n'est pas évidente.

Existe-t-il un rapport entre les signes d'épilepsie et le traitement thyroïdien ?

Nous rappellerons certaines observations cliniques et expérimentales qui permettent peut être dans certains cas de ne pas innocenter complètement l'influence du traitement dans l'extériorisation clinique ou électrique des signes d'épilepsie.

CONDON, BECKA et GIBBS (59)

rapportent dans 27 observations d'hyperthyroïdie chez l'adulte, 17 cas d'anomalies électriques latentes avant traitement ayant rétrocedé après correction de l'hyperthyroïdie.

SKAUSE et Coll -(60)

trouvent également des signes électriques d'épilepsie dans 4 cas d'hyperthyroïdie (sur 12) et dans un de ces cas une crise comitiale isolée.

Ces anomalies par contre persistent dans la plupart de leur cas après traitement.

Ils concluent qu'on ne peut dire si l'épilepsie est une maladie primitive ou secondaire à l'hyperthyroïdie mais que l'hyperthyroïdie peut favoriser l'extériorisation d'une épilepsie et augmenter la fréquence des crises chez les comitiaux.

Ils citent le cas d'un garçon de 19 ans épileptique depuis l'enfance, dont les crises étaient bien contrôlées par les anticonvulsivants. La survenue d'une hyperthyroïdie augmente la fréquence des crises, celles-ci diminuant après propylthiouracil.



On peut rapprocher de ces cas une observation faite (55) chez une hypothyroïdienne après une dose massive de thyroxine intraveineuse.

Sur l'EEG outre l'augmentation de la fréquence de base, le fait dominant est l'extrême instabilité du tracé, l'existence de bouffées lentes paroxystiques évoquant une action propre de la thyroxine sur le rythme cérébral.

TIMIRAS et WOODBURY -(61) enfin étudient chez le rat les effets comparés de la thyroïdectomie et du propylthiouracil d'une part, de la thyroxine et de la triiodothyronine d'autre part, sur l'excitabilité cérébrale (mesurée par le seuil électrique convulsivant).

L'excitabilité cérébrale diminue nettement après thyroïdectomie et propylthiouracil.

Par contre, l'excitabilité cérébrale augmente après administration de thyroxine et de triiodothyronine.

Cependant la triiodothyronine est plus efficace que la thyroxine (le seuil électrique convulsivant est le même avec une dose 5 fois moins forte). Son action est plus rapide (on obtient une crise convulsive au bout de 4 heures (8 heures après thyroxine), mais de plus courte durée (la réponse à l'électrochoc disparaît 8 heures après administration de l'hormone (24 heures après thyroxine)).

En Résumé : Les troubles neurologiques sont contingents et imprécis.  
Les anomalies électriques lentes surajoutées ne sont ni constantes, ni spécifiques.

Mais leur existence avant traitement et leur persistance sous traitement reste un élément de mauvais pronostic mental.

La déficience intellectuelle reste le signe dominant de l'encéphalopathie associée au myxoedème.



### 3/- NIVEAU DE DEVELOPPEMENT INTELLECTUEL AVANT ET APRES TRAITEMENT

Nous indiquons dans le tableau suivant les résultats comparés des premiers et derniers tests effectués dans 35 cas de myxoedème à début précoce (avant 6 mois)

- dans 20 cas les premiers tests ont été faits avant le début du traitement ,
- dans 15 cas, après une durée de traitement variable.

Tableau A :

| Niveau mental<br>au 1er test<br>effectué | Nombre<br>de<br>cas | Niveau mental au dernier test |       |       |        |    |
|------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|-------|-------|--------|----|
|                                          |                     | $\geq 90$                     | 70.89 | 50.69 | $< 50$ |    |
| $\geq 90$                                | 5                   | 3                             | I     | I     |        |    |
| 70.89                                    | 8                   |                               | 7     | I     |        |    |
| 50.69                                    | II                  | 2                             | I     | 6     | 2      |    |
| $\leq 50$                                | 11                  |                               |       | 4     | 7      |    |
| Totaux                                   | 35                  |                               |       |       |        | 23 |







Si pour les cas individuels, on ne peut prévoir l'avenir sur la valeur initiale du niveau mental, ceci essentiellement dans les cas où le traitement est correct :

- sur les 7 cas (tableau A) dont le niveau mental a progressé 5 ont reçu un traitement correct,

- moyenne des premières et dernières mesures effectuées dans les cas de myxoedème à début précoce:

  - traités avant 1 an 58 - 66

  - traités après 1 an 62 - 61

(la durée moyenne du traitement intermédiaire est comparable dans les 2 groupes).

Il semble cependant que le niveau intellectuel ait peu de chance de se modifier beaucoup et qu'il constitue donc un facteur important du pronostic.

Les études portant soit sur la valeur initiale du niveau mental comme élément du pronostic, soit sur son évolution sous traitement sont diversement interprétées.

BRUCH et Mc GUNE (12)

ne constatent pas de progrès du niveau intellectuel dans leurs 23 cas, sauf un, les autres restent dans la même zone de niveau mais l'intérêt de cette étude est diminuée par le fait que le premier examen psychométrique a été effectué plusieurs mois ou années après le début du traitement .

Ceci ne permet pas d'infirmier évidemment un gain possible avant le premier test (comme dans 18 de nos cas).

GESELL et Coll -(16)

déduisent de leur étude portant sur 6 cas de myxoedème reconnus tôt et bien traités que le niveau initial ne permet pas de prévoir l'avenir (4 malgré un retard sévère au départ s'améliorent beaucoup sous traitement).



Par contre la réponse immédiate au traitement dans les premiers mois est une indication importante pour le pronostic.

un gain significatif rapide ou lent faisant prévoir un résultat définitif bon ou mauvais le niveau définitif serait atteint en 2 ans.

#### RADWIN (13)

signale également que les progrès les plus importants ont lieu au début du traitement.

#### MONEY (45)

dans une étude portant en particulier sur l'évolution du quotient intellectuel dans 70 cas de Myxoédème traités.

(le QI n'ayant pu être établi que chez un petit nombre d'enfants âgés de 2 ans ou plus avant le début du traitement)

Remarque que :

Chez certains le QI ne s'est pas modifié après le premier test.

Chez d'autres au contraire, intestables pendant des mois, donc à un niveau bas, atteignant finalement un niveau normal.

Ces variations peuvent être expliquées par le manque de participation de l'enfant au test, par inertie et indifférence avant le traitement, puis par opposition active et refus dans les premiers temps du traitement.

Il faut souvent attendre 5 ans ou plus pour que le QI devienne stable.



#### 4/- LES TROUQUES DU COMPORTEMENT :

Nous constatons qu'un comportement tout à fait normal reste rare, qu'il s'agisse de suractivité avec agitation motrice, colères explosives, violence hostile, ou de passivité, de lenteur parfois entrecoupée de phases d'excitation.

Un comportement craintif, timide, anxieux est assez fréquent.

L'origine de ces anomalies est complexe, il est difficile d'établir dans chaque cas la part respective, entre autres, du trouble intellectuel, de l'insuffisance thyroïdienne elle-même, du traitement substitutif, des conflits familiaux et scolaires.

Cependant ils sont plus fréquents dans les cas où le niveau intellectuel est bas (pour HEUYER 50% des cas de débilité intellectuelle ont des troubles semblables du comportement).

Néanmoins, ils ont été signalés (13) même lorsque l'intelligence est normale. La présence d'un trouble du comportement aurait alors la même signification que le retard intellectuel, l'un et l'autre séquelles de l'insuffisance thyroïdienne ?



L'étude récente de MONEY (45) est réservée en grande partie à l'analyse de ces troubles et aux moyens de les éviter ou de les atténuer.

Au début du traitement: il faut avertir les parents de l'apparition presque constante d'une phase d'opposition; de rébellion sous une forme différente selon l'âge, leur faire comprendre que cette attitude anormale est transitoire mais qu'elle peut tout de même durer 2 ou 3 ans.

En effet, cette transition rapide avec l'inertie initiale entraîne souvent des difficultés d'adaptation familiale.

Cette phase d'opposition existe, quel que soit le type de l'hypothyroïdie congénitale ou acquise quel que soit le degré de l'atteinte intellectuelle.

Nous avons également constaté dans nos observations la fréquence de cette libération brutale d'énergie au début du traitement.

Mais plus tard également, lorsque l'enfant ou l'adolescent sont devenus "enthyroïdiens" d'après les critères cliniques et biologiques, des troubles du comportement peuvent persister sous deux formes extrêmes, certains ressemblant à des hyperthyroïdiens d'autres à des hypothyroïdiens.

Peut-on dans ces cas envisager l'hypothèse que le fonctionnement cérébral, n'a pas le même seuil de sensibilité à l'extrait thyroïdien où à l'une de ses hormones.

Peut-on régler le traitement sur le trouble du comportement:

- Chez les jeunes enfants le développement intellectuel trop incertain ne permet pas de risquer la diminution d'une dose optimale pour réduire leur hyperactivité.
- Chez les enfants plus âgés, l'agitation et l'opposition peuvent gêner le travail scolaire et l'adaptation familiale, la diminution de la dose d'extrait thyroïdien peut être conseillée.



bien que ce ne soit pas une solution très satisfaisante de maintenir par ailleurs un léger degré d'hypothyroïdie.

La dose optimale pourrait peut être ne pas être diminuée en permanence, mais remise aux vacances.

Ceux qui restent lents et fatigués d'autre part, ne sont pas améliorés par une dose supérieure d'extrait thyroïdien.

Peut être serait-il utile de remplacer alors l'extrait thyroïdien par la triiodothyronine.

En effet, les états d'"hypométabolisme" (62) avec fixation d'IRA et iodémie normales résistent à des doses souvent élevées de thyroxine et d'extrait thyroïdien alors que la triiodothyronine augmente le métabolisme de base en même temps qu'elle améliore les signes cliniques habituels du syndrome, asthénie, apathie, somnolence, irritabilité (qui relèverait d'un trouble du métabolisme périphérique de la thyroxine).

Enfin, la réduction de la dose d'extrait thyroïdien (7) est souhaitable lorsqu'un gros retard intellectuel est associé à une agitation psychomotrice après un essai prolongé de traitement correct.

Si les troubles du comportement, gênent l'adaptation scolaire, d'autant plus qu'ils sont souvent associés à des possibilités intellectuelles réduites les acquisitions scolaires et l'utilisation professionnelle dépendent surtout du niveau intellectuel atteint. Ceci pose le problème commun à toutes les déficiences intellectuelles, de l'éducation dans des écoles spécialisées et de l'orientation professionnelle.

Si l'on essaie de faire suivre à ces enfants un enseignement scolaire normal, dans nos observations en particulier, nous voyons que les résultats sont pauvres, le retard augmente avec le degré du retard intellectuel et il s'accroît avec l'âge.



Il serait utile de les diriger assez jeunes vers un enseignement adapté et prolongé jusqu'à l'apprentissage d'un métier.

Ceci ne résoud pas évidemment la difficulté de faire accepter cette mesure aux parents, et de trouver une place à ces enfants dans une école spéciale.

Le seul critère valable pour apprécier le résultat n'étant pas comme le dit HENRIER le niveau du QI qui a une rigidité excessive, et parfois inexacte mais l'adaptation sociale.

Nos cas de myxodème sont pour la plupart trop jeunes pour juger les résultats mentaux d'après ce critère.



## VI - LES ETUDES HISTOLOGIQUES ET METABOLIQUES CEREBRALES.

=====

Les arguments cliniques, biologiques et thérapeutiques permettent seulement de supposer que l'insuffisance thyroïdienne, indépendamment de toute autre cause d'atteinte encéphalique, peut créer par la précocité de son début et son intensité, des lésions cérébrales devenues rapidement irréparables, puisqu'un traitement même précoce en apparence peut ne pas améliorer le pronostic mental.

Nous rapporterons dans une 3ème et dernière partie un certain nombre d'études histologiques et métaboliques publiées qui tendraient à prouver une action directe de l'insuffisance hormonale sur le cerveau.

### I°/ - LES ETUDES HISTOLOGIQUES :

Les études histologiques du cerveau dans le myxoedème et chez l'animal d'expérience thyroïdectomisé sont d'interprétation difficile.

A) Nous citerons d'abord les constatations anatomopathologiques récentes faites en 1950

d'une part (63)

dans 2 cas de myxoedème tardif chez l'adulte

- la première observation étant celle d'une malade décédée à 48 ans de coma myxoedémateux typique. Le traitement thyroïdien avait été suivi de façon intermittente depuis l'âge de 29 ans
- la deuxième, celle d'une femme de 72 ans décédée de coma azotémique consécutif à un épithélioma vésical  
ni l'âge de début du myxoedème, ni les modalités du traitement ne sont connues

L'absence de troubles du développement confirme dans ces deux cas le caractère tardif du myxoedème.



d'autre part (64)

dans 10 cas de myxoedème acquis et congénitaux (les auteurs ne rapportant pas les observations cliniques, on ne connaît ni les modalités du traitement, ni le degré d'atteinte mentale)

Ces auteurs décrivent un ensemble de lésions anatomiques assez constant (constatations confirmant et complétant les descriptions antérieures (65-66-67)

Elles sont d'intensité variable, mais de même ordre et fait curieux très semblables dans le myxoedème congénital et acquis.

- 1°) des signes classiques d'immaturité notés dans 5 cas dont 3 myxoedèmes congénitaux et 2 myxoedèmes acquis les troubles du développement cérébral, soulignent-ils ne dépassent guère ces anomalies, ce sont
- dans le cortex des pelotons de fibres anormalement myélinisées
  - dans le sous-strié et l'hypothalamus antérieur des nodules de type immature

2 remarques :

- ces signes d'immaturité manquaient chez un myxoedémateux de 18 ans malgré une absence complète de développement intellectuel
- ils existent d'autre part aussi bien dans le myxoedème acquis de l'adulte et dans le myxoedème congénital

- 2°) des troubles de la circulation interstitielle constants, dont la traduction histologique varie avec l'ancienneté du processus

au début :

imbibition de la substance de fond, avec paleur diffuse légère, et plages de spongieuse

plus tard :

le ralentissement circulatoire entraîne un épaissement considérable des parois vasculaires dont l'adventice se charge de produits protéiniques, amorphes, mucinoïdes, bientôt ferrugineux et calcifiés



Ces troubles qui ne sont pas spécifiques, prédominent dans le myxoedème au niveau :

- du globe pâle et
- de l'albugo cérébelleux.

Modifications vasculaires et dépôts amorphes témoignent d'un trouble de la circulation interstitielle.

### 3°)- Les lésions cellulaires

L'atteinte du neurone se traduit essentiellement par un syndrome de dégénérescence cellulaire :

#### La chromatolyse

non spécifique mais constante, retrouvée dans les différentes variétés de myxoedème, signalée d'abord dans le myxoedème congénital (67) par MARINESCO (qui notait sa coexistence avec une augmentation locale du glycogène et une diminution des oxydases).

La chromatolyse évoluerait en 2 stades :

Le 1<sup>er</sup> réversible, dissolution de la substance de Nissl,

Le 2<sup>e</sup> irréversible atrophie du nucléole

Sa topographie dans le myxoedème est élective :

- dans le cortex atteint les 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> couches et surtout le pôle temporal, les régions préfrontales, territoire qui correspond en partie au cortex végétatif).
- puis pas les cellules atteintes sont surtout celles du sous strié, de l'hypothalamus antérieur, des noyaux du X, à un degré moindre, zone réticulée du locus niger, noyau rouge, noyau de l'encéphale.



4°) Les troubles du métabolisme du fer, enfin sont un des signes les plus constants du myxoedème (8 cas),

se traduisant par des dépôts ferrugineux intra-tissulaires, (au niveau de la microglie et des histiocytes périvasculaires ), en quantité excessive nettement anormale.

Ils prédominent dans les régions où prédomine la chomatolyse, sans doute liés à un défaut de fixation intracellulaire du fer au niveau du corps de Nissl.

2 points sont à noter :

- la relation de ces troubles du métabolisme du fer avec ceux de la circulation interstitielle.
- l'absence de tout dépôt chez le seul enfant de la série, alors que la surcharge en fer est plus nette dans les formes anciennes.

Au total, dans le myxoedème congénital :

- il existe peu d'anomalies du développement cérébral,
- l'hypothyroïdie quelle que soit la nature du trouble métabolique peut créer des modifications morphologiques cellulaires de degrés variables, pouvant aboutir à la désintégration de la cellule.

Mais ces lésions histologiques retrouvées à la fois dans le myxoedème congénital et acquis, n'expliquent pas la différence habituelle de l'atteinte intellectuelle dans les 2 types d'insuffisance thyroïdienne.



B/- DES ETUDES FAITES CHEZ L'ANIMAL

Ont mis en évidence des anomalies du développement cérébral.

EAYRS et HORN (68-69)

étudiant entre autres les effets de la thyroïdectomie par l'IODE I3I chez des rats nouveaux-nés,

- trouvent au 24° jour un cerveau plus petit que chez les témoins du même poids.

dans le cortex, les cellules sont aussi nombreuses chez les animaux d'expérience et chez les contrôles mais elles sont plus petites, groupées en amas, et surtout, la densité des fibres entre les cellules est plus faible.

L'insuffisance thyroïdienne agirait non sur le nombre des neurones (dont la multiplication continue chez le rat jusqu'au 20° jour) mais sur leur différenciation.

- Par contre, si les rats nouveaux-nés thyroïdectomisés à la naissance reçoivent de la thyroxine à partir du 24° jour. Au 60° jour les cerveaux des animaux traités sont comparables à ceux des témoins.

En conclusion :

Le trouble de la maturation corticale qui se traduit par un retard de la croissance et de la différenciation des neurones est réversible avec le traitement.



PICKERING (70) de même

constate chez des singes nouveaux-nés thyroïdectomisés par l'Iode I3I,

un retard important de la croissance et du développement du cerveau, sur une période de 6 mois d'observations,

alors que chez les animaux traités depuis la thyroïdectomie, croissance et développement cérébraux sont normaux.

Ces expériences ne permettent pas de dire si l'hypothyroïdie est capable de créer un trouble irréversible du développement cérébral.

(il semble d'après les constatations anatomiques citées qu'il soit peut important dans les cerveaux de myxoedémateux et très localisé.)

Au total:

L'examen microscopique seul, reste avec les techniques habituelles, une méthode d'investigation grossière, dont les résultats ne sont ni constants, ni spécifiques et de signification discutable.



## II /- LES ETUDES PORTANT SUR LE METABOLISME CEREBRAL :

dans ses relations avec l'hormone thyroïdienne donnent des résultats contradictoires.

Quelques exemples suffiront au moins à montrer la complexité du problème.

Les recherches sont essentiellement orientées que ce soit in vitro ou in vivo, sur l'existence d'une corrélation entre les variations du métabolisme général dans les dysthyroïdies et du métabolisme cérébral global, mesuré par la consommation d'oxygène.

Pour certains, il existe des variations de même sens dans le cerveau et les autres tissus.

### HIMWICH (53)

dans une étude portant sur 11 cas de myxoedème congénital âgés de 9 à 31 ans constate après un arrêt de traitement de 2 mois une diminution de la consommation d'oxygène (mesurée par la différence de la concentration en O<sub>2</sub> entre une artère et la veine jugulaire interne).

La différence est plus faible (5,74 vol.% en moyenne) que chez l'adulte normal (7 vol%) d'après le ralentissement de la vitesse circulatoire cérébrale, la consommation d'O<sub>2</sub> est encore inférieure.

Après traitement: les calculs montrent que le métabolisme cérébral augmente de 32% en moyenne

Les deux séries de mesures, avant et après traitement ont été faites lorsqu'une variation significative du M.B. était obtenue.



fait des constatations semblables dans le myxoedème de l'adulte.

La consommation d'O<sub>2</sub> est réduite de 27% et le flux sanguin cérébral de 38%, en même temps que le débit cardiaque et la consommation d'O<sub>2</sub> totale diminuent.

D'autre part, la consommation cérébrale de glucose diminue proportionnellement à la consommation d'O<sub>2</sub>, et la résistance vasculaire augmente de 100%.

Ces anomalies métaboliques et circulatoires sont corrigées par le traitement thyroïdien.

#### REISS (72)

constate in vitro chez le rat nouveau né, une augmentation de la consommation d'O<sub>2</sub> après injection quotidienne . . . de thyroxine d'autant plus importante que la durée du traitement est plus longue.

Les mêmes résultats sont obtenus par FAZEKAS (74) chez le rat nouveau-né recevant de la thyroxine, alors que la même expérience faite chez le rat adulte ne modifie pas le métabolisme cérébral.

Pour d'autres auteurs ;

le métabolisme cérébral est indépendant des dysthyroïdies.

La consommation d'O<sub>2</sub> ne varie pas chez l'adulte hyper ou hypothyroïdien avant et après traitement par rapport à l'adulte normal (73 - 74 - 75) mais les troubles circulatoires cérébraux sont habituellement retrouvés.



De même chez l'animal adulte ni l'hyperthyroïdie, ni l'hypothyroïdie expérimentales n'influencent la consommation d'O<sub>2</sub> cérébrale alors que la consommation d'O<sub>2</sub> des autres tissus suit les variations du métabolisme général (76-77-78).

Il est difficile de conclure :

Le rôle exact de l'hormone thyroïdienne dans le métabolisme intermédiaire et sur le fonctionnement cérébral reste inconnu.



## C O N C L U S I O N S

Ce travail est basé sur l'étude de 39 cas de myxoedème congénital suivis dans les servives de nos maîtres: Le professeur Mr. Lelong et le Professeur agrégé R. Joseph.

Le pronostic mental, dans chaque cas, sera fondé sur un ensemble d'arguments cliniques et biologiques.

Nous insistons sur l'importance de préciser ces éléments avant tout traitement thyroïdien: un traitement commencé avant un bilan complet peut, en effet, camoufler les signes cliniques et rendre difficile l'interprétation de certains examens. Ceci, non seulement dans le but théorique d'obtenir pour une étude ultérieure des observations homogènes et comparables, mais aussi pour apprécier leur évolution sous traitement.

I/- Le pronostic mental est fonction de :

- a/- La précocité du myxoedème, sa date de début étant évaluée d'après les signes osseux : le retard de la maturation osseuse et surtout la constatation d'une dysgénésie épiphysaire sont des éléments plus précis que ceux fournis par l'interrogatoire des parents.
- b/- L'intensité initiale du myxoedème. L'examen somatique sera établi selon un schéma uniforme. Il est nécessaire que l'impression clinique d'une hypothyroïdie modérée ou intense, soit précisée par une fixation thyroïdienne d'Iode Radio-actif avant et après Thyréostimuline et par un dosage d'Iode protidique sanguin. Ces mesures doivent être faites dans un délai aussi court que possible pour ne pas retarder la mise en route du traitement.
- c/- La durée de l'hypothyroïdie et l'âge de l'enfant au début du traitement .



d/- Le niveau de développement mental au début du traitement.

- Si l'enfant a plus de 2 ans au premier examen et si le développement du langage est suffisant, un quotient intellectuel sera évalué.
- Chez l'enfant plus jeune ou dont le développement du langage est retardé on utilisera un test de développement. Même si ces mesures sont critiquables - qu'il s'agisse d'un Quotient Intellectuel initial, à plus forte raison d'un Quotient de Développement - comme terme de comparaison avec le niveau intellectuel définitif, elles permettront au moins de suivre le degré et la rapidité de l'amélioration consécutive au traitement .
- Dans tous les cas, quel que soit l'âge, il est souhaitable d'analyser les troubles du comportement de l'enfant à chaque examen.

Leur influence avant et après traitement sur la qualité des réponses aux tests ne paraît pas négligeable et ils modifient la constance du niveau intellectuel: le QI ne doit pas être considéré comme stabilisé avant plusieurs années.

- Ces examens seront précoces, fréquents, dans les premiers temps du traitement, puis réguliers de 6 mois en 6 mois.

Les anomalies neurologiques enfin et certains signes électro-encéphalographiques persistant sous traitement permettront dans quelques cas de réserver le pronostic mental.

II/- Suggestions pour améliorer le pronostic mental du myxoedème congénital :

Nous ne pouvons pas dire qu'un traitement même précoce sera efficace dans tous les cas (puisque chez certains nouveaux nés l'hypothyroïdie dure déjà depuis plusieurs mois). Il restera cependant le seul geste capable de prévenir les séquelles intellectuelles.

S'il existe donc la plus légère suspicion de myxoedème, en particulier chez le tout petit, il faut obtenir rapidement un examen radiologique du squelette, les épreuves biologiques habituelles et essayer, dans le doute, l'épreuve du traitement.



Au cours des premières semaines ou des premiers mois de la vie, tout retard dans la correction de l'hypothyroïdie peut aggraver le pronostic intellectuel.

Le traitement sera ensuite poursuivi avec une dose d'extrait thyroïdien suffisante pour atteindre rapidement un état d'"euthyroïdie", en évitant les signes de sous dosage ou de sur dosage soit généralement :

- 6 cgr à 7,5 cgr avant 18 mois,
- 6 à 15 cgr de 18 mois à 6 ans,
- 12 à 18 cgr au-dessus de 6 ans,

Fait également important, le traitement ne sera pas interrompu au moins pendant les deux premières années de la vie, même dans le but de confirmer un diagnostic douteux au départ.

Le traitement substitutif est habituellement l'extrait thyroïdien, il serait peut être préférable d'utiliser la tri-iodo-thyronine dont, nous l'avons vu, l'action est plus rapide (6I-79), l'efficacité plus grande à doses comparables (appelons que 35 gammas de tri-iodo-thyronine correspondent environ à 3 à 5 cgr d'extrait thyroïdien). Cependant sa durée d'action étant plus brève, il est préférable de répartir la dose, dans la journée, en plusieurs prises.

#### Quelques points particuliers :

- On peut diminuer la dose après un essai prolongé de traitement correct, si l'agitation psycho-motrice gêne l'adaptation scolaire ou si elle accompagne une débilité profonde. On essaiera de remplacer l'extrait thyroïdien par la tri-iodo-thyronine qui serait plus efficace lorsque le comportement de l'enfant reste particulièrement lent.

- Dans tous les cas, il est nécessaire de prévenir les parents qu'ils doivent s'attendre au début du traitement à une période d'opposition de la part d'un enfant anormalement "facile" jusque là.

- Il faut également leur faire comprendre chaque fois que c'est utile, que leur enfant a besoin d'une éducation spéciale jusqu'à l'apprentissage d'un métier, et l'aider à trouver une fonction sociale adaptée à ses possibilités.



Ce sont là, sans doute, des directives bien classiques, mais il n'est pas possible actuellement d'en proposer d'autres, pour améliorer le pronostic mental du myxoedème congénital.

Travail de la clinique de puériculture à l'hôpital St Vincent de Paul (Professeur Marcel Lelong.

-----



Vu, le Président de Thèse:

Professeur H. LELLING

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris: 35

J. SARRAILH



## B I B L I O G R A P H I E

=====

- (1) LELONG (M) JOSEPH (R) L'avenir éloigné du myxoedème congénital correctement traité  
Paris Médical 38 -18, 1948
- (2) JOSEPH (R) BORNICHE (P) CANLORBE (P)  
Le diagnostic du myxoedème congénital avant l'age de 2 ans et son traitement  
Revue du Praticien 2=1811/1952
- (3) WILKINS (L)  
The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence  
CC Thomas Publisher, Springfield  
2 nd.ed, 1957
- (4) JOSEPH (R)  
Le myxoedème congénital  
Médecine Infantile n° 4= 9, 1957
- (5) BERNHEIM (M) BERTRAND (J)  
Le myxoedème congénital (état actuel de la question)  
Revue du Praticien 7=3165/1957
- (6) TUBIANA (M) RAVAUD (G) Résultats de 500 tests de fixation intra thyroïdienne de l'iode radioactif chez l'enfant  
Ann. d'endocr. 17=175, 1956
- (7) SMITH (DW) BLIZZARD (RM) WILKINS (L)  
The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood (a review of 128 cases)  
Pediatrics 19=1011, 1957



- (8) LELONG (M) JOSEPH (R) CANLORBE (P) SCHOELLER (R)  
Une nouvelle méthode de représentation  
graphique de la croissance  
Presse méd. n° 33= 701, 1954
- (9) VICKERS-HARDING (V.S.) A methode of evaluating osseous  
développement from birth to 14 years  
Child development 33=247, 1952
- (10) LEWIS (A)  
A study of cretinism in London with  
special reference to mental develop-  
ment and problems of growth  
Lancet 1= 1505, 1937
- (11) GOODKING (RP) HIGGINS (HL)  
Hypothyroidism in infants and chil-  
dren with reference to ultimate  
prognosis concerning intelligence and  
to withdrawal of thyroid therapy as  
diagnosis measure  
New Engl. Jour. Med. 224= 722, 1941
- (12) BRUCH (H) MC CUNE (DJ) Mental development of congenitally  
hypothyroid children - Its relation  
ship to physical development and  
adequacy of treatment  
Am. J. Dis. Child. 67=205, 1944
- (13) RADWIN (LS) MICHELSON (JP) BERMAN (AB) KRAINER (B)  
End results in treatment of congeni-  
tal hypothyroidism  
Follow ups study of physical, mental  
and behavioral development.  
Am. J. Dis. Child 78=821, 1949
- (14) TOPPER (A)  
Mental achievement of congenitally  
hypothyroid children (a follow up  
of 30 cases)  
Am. J. Dis. Child 81=233, 1951



- (I5) TREDGOLD (A.F.) Mental deficiency (Amentia)  
W. Wood and C. ed. New-York  
5<sup>th</sup>ed 1929
- (I6) GESELL (A) AMATRUDA (CS) CULOTTA (CS)  
Effect of thyroid therapy on the  
mental and physical growth of cre-  
tinous infants  
Am. J. Dis. Child. 52 : III7, 1936
- (I7) CHAPTAL (J.) MEAU (R) CAMPO (C) CARLI (N)  
Etude sur le myxoedème de l'enfant  
Le myxoedème congénital par hypo ou  
agénésie thyroïdienne et le myxoe-  
dème d'origine cérébrale chez les  
encéphalopathes  
Arch. fr. Ped. 13 : 509, 1956
- (I8) LAWSON (D)  
On the prognosis of cretinism  
Arch. Dis. Child 30 : 75, 1955
- (I9) CAFFEY (J)  
Pediatric X. Ray Diagnosis  
The year Book Publishers Chicago  
2nded, 1950
- (20) CHRISTIE (A)  
Prevalence and distribution of ossi-  
fication centers in the newborn  
infant  
Am. J. Dis. Child 77 : 355, 1949
- (2I) DORFF (J.B.)  
Sporadic cretinism in one of twins  
report of cases with roentgen demons-  
tration of osseous changes that  
occured in utero  
Am. J. DIS. Child. 48 I3I6, 1934
- (22) DEBRE, MAUDE, ABITBOL La dysgénésie épiphysaire du myxoe-  
dème infantile  
Paris médical 38 : I3, 1948
- (23) SMITH (CA)  
The physiology of the newborn infant  
CC Thomas publishers springfield  
2nded 195I
- (24) CHAPMAN  
The collection of radioactive io-  
dine by the human fetal thyroid  
J. Clin. endocr. 8 : 7I7, 1948  
and metab



- (25) HODGES (RE) EVANS (T.C.) BRADBURY (J.J.) KEETTEL (WC)  
The accumulation of radioactive iodine  
by human fetal thyroid  
J. Clin. endand metab. 15 : 661,1955
- (26) ELMER  
Teneur en thyroxine et en D.I.T. de la  
thyroïde des nouveaux nés et des foetus  
Comp. rend soc. de biol. 118 : 1370,1935
- (27) PALMER  
Microdetermination of thyroxine in  
thyroid gland of newborn  
J. biol. chem. 125 : 615,1938
- (28) TÄHTKÄ (H)  
The weight of the thyroid gland in  
children of 0 - 2 years of age  
Acta paediatrica. 41 n° 2/1952
- (29) POSTEL (S)  
Placental transfer of perchlorate and  
triiodothyronine in the guinea pig  
Endocrinology 60 : 53,1957
- (30) PETERSON (RR) YOUNG (WC)  
The problem of placental permeability  
for thyrotrophin, propylthiouracil and  
thyroxine in the guinea pig  
Endocrinology 50 : 218,1952
- (31) COURRIER (R) ARON (M)  
Sur le passage de l'hormone thyroïdienne  
de la mère au foetus à travers le pla-  
centa  
Compte rend. Soc. de biol. 100 : 839,1929
- (32) BERGER (M) NELKENI (S)  
Le problème du passage de l'hormone  
thyroïdienne à travers le placenta  
Presse médicale 66 : 62,1958
- (33) Mc CLENDON (JF) Mc LENNAN (CE)  
Hormone iodine in mother's and umbilical  
cord blood  
Proc. Soc. Exper. biol. and med.  
40 : 553,1939
- (34) GRUMBACH (MM) WERNER (SC)  
Transfer of thyroid hormone across the  
human placenta at term  
Jour. of. Clin. end. and Met.  
16 : 1392,1957







- (45) MONEY (J)                      Psychologic studies in hypothyroidism  
recommandations for case management  
AMA Arc. of Neur and Psych 76 / 296, 1956
- (46) DEBRE (R) MOZZICONACCI (E) LERICHE (Mme) DELARUE (R)  
(Electroencephalogramme chez l'enfant)  
Arch. fr. de Ped. 4 / 75, 1947
- (47) WALTER (W)                    Normal rhythms their developpment distri-  
bution and signifiante  
in Hill (D) and Pars (G)  
Electroencephalography - a symposium on  
its various aspects London 1950, p 206
- (48) CORBIN (HPF) BICKFORD (RG)  
Studies of the EEG normal children  
Comparison of visual and automatic  
frequency analyses  
Electroencephalography and Clin neurophys.  
17 n° 1, 1955
- (49) HENRY  
EEG of normal children  
Monograph of the Society for research in  
child developpment  
National research council 1944 p9
- (50) BECKETT (PG) BICKFORD (RG) KEITH (HM)  
The EEF and various aspects of mental  
deficiency  
AMA Jour DIS. of. CHILD 92<sup>N° 4</sup> 1956
- (51) LINDSLEY (DB) RUBINSTEIN (BB)  
relationship between brain potentials  
and some other physiologic variables  
Proc. Soc. for Exp. biol and met  
35 / 558, 1937
- (52) ROSS (DA) SCHWAB (RS)  
The cortical alpha rhythm in thyroid  
disorders  
Endocrinology 25 : 75, 1939
- (53) HIMWICH (HE) DALY (C) FAZEKAS (JF) HERRLICH (HC)  
Effect of thyroid medication on brain  
metabolism of cretins  
Am. Jour Psychiat. 98 : 449, 1942



- (54) GUILLAIN (G) BERTRAND (I) DELAY (J) Melle GUILLAIN (J)  
Les anomalies de l'EEG dans le myxoedème  
Bull et Mem. de la Soc. Med. Hop. Paris  
30 : 1610, 1938
- (55) CLOCHE (R) AZERAD (E) STUHL (L)  
l'EEG dans les dysthyroïdies  
Annales d'endoc 19 n°1, 1958
- (56) CHAPTAL (J) PASSOUANT (P) JEAN (R) CADILHAC (J) CARLI (N)  
La souffrance cérébrale dans le myxoedème de l'enfant  
Presse méd. 64 : 2257, 1956
- (57) D'AVIGNON (M) MELIN (KA)  
Electroencephalogram in congenital hypothyreosis  
Acta paediatrica 38 : 37, 1949
- (58) VAGUE (J) GASTAUD (H) CODACCIONI (JL) ROGER (A)  
l'EEG des maladies thyroïdiennes  
Annales d'endocr. 18 n° 6, 1957
- (59) CONDON (JV) BECKA (DR) GIBBS (FA)  
Electroencephalographic abnormalities in hyperthyroidism  
Jour of Clin. end. and met. 14 : n°12, 1954
- (60) SKAUSE (B) NYMAN (GE)  
Thyrotoxicosis as a cause of cerebral dysrhythmia and convulsive seizures  
Acta endocrinologia Copenhagen 22:n°3, 1956
- (61) TIMIRAS (PS) WOODBURY (DM)  
Effect of thyroid activity on brain function and brain electrolyte distribution in rats  
Endocrinology 58 : 181, 1956
- (62) KURLAND (GS) HAMOLSKY (MW) FREEDBERG (AS)  
Studies in non myxedematous hypometabolism the clinical syndrome and the effects of T.I. Talone or combined with thyroxine  
Jour. Clin. end and met. 15 : 1354, 1955



- (63) DECOURT (J) GRUNER (J) LAPRESLE (J)  
Les lésions cérébrales du myxoedème  
Annales de med. 51 : 352, 1950
- (64) BERTRAND (I) GRUNER (J)  
Le système nerveux central dans le  
myxoedème  
Comp.rend. des séances Soc. de biol.  
I44 : I.656, 1950
- (65) MARIE (P) TRETIKOF (C) STUMFER (A)  
Etude anatomopathologique des centres  
nerveux dans un cas de myxoedème congé-  
nital avec cretinisme  
Encephale p 601, 1920
- (66) MARINESCO (G)  
Contribution à l'étude des lésions du  
myxoedème congénital (idiotie myxoedéma-  
teuse de Bourneville)  
Encephale 19 : 264, 1924
- (67) LOTMAR (C)  
Histopathologische Befunde in Gehirnen  
von kongenitalem Myxödem und Kachexia  
Thyreopriva  
Ztschr. Ges. Neurol.v. Psychiat  
119 : 491, 1929
- (68) EAYRS (JT) HORN (G)  
The development of cerebral cortex in  
hypothyroid and starved rats  
Anat. Rec. 121 : 53, 1955
- (69) HORN (G)  
Thyroid deficiency and inanition the  
effects of replacement therapy on the  
development of the cerebral cortex of  
young albino rats  
Anat. Rec. 121 : 63, 1955
- (70) PICKERING (DE)  
Growth and metabolism in normal and  
thyroid ablated infant Rhesus Monkeys  
Jour of Dis Child 86, 1953
- (71) SCHEIDTBERG (P) STEAD (EA) BRANNOS (ES) WARREN (JV)  
correlative observations on cerebral me-  
tabolism and cardiac output in myxedema  
J. Clin. Inv. 29 : 1139, 1950



- (72) REISS (JM) REISS (M) WYATT (A)  
Action of thyroid hormones on brain  
metabolism of new born rats  
Proc. Soc. Exper. biol and met  
93 : 19,1956
- (73) FAZEKAS (JF) GRAVES (FB) ALMAN (RW)  
The influence of the thyroid on cerebral  
metabolism  
Endocrinology 48 : 169,1951
- (74) SCHEINBERG (P)  
Cerebral circulation and metabolism in  
hyperthyroidism  
J. Clin. Inv. 29 : 1010,1950
- (75) SOKOLOFF (L) WECHSLER (RC) MANGOLD (R) BALLS (K) KETY (SS)  
Cerebral blood flow and oxygene con-  
sumption in hyperthyroidism before and  
after treatment  
J. Clin. Inv. 32 : 202,1953
- (76) MADISON (L) SENSENBACH (W) OCHS (L)  
Effect of hyperthyroidism and myxedema  
upon cerebral blood flow and metabolism  
Am. J. Med. II : 246,1951
- (77) BARKER (SB) KLITGAARD (HM)  
Metabolism of tissues excised from  
phyroxine, injected rats  
Am. Jour. physiol. 170 : 81,1952
- (78) HOERXTER (FM)  
The effect of thyroidectomy on the O<sub>2</sub>  
uptake of brain cortex and liver in the  
rat  
Endocrinology 54 : 1,1954
- (79) Van ARSDEL (P) HOGNESS (JR) WILLIAMS (RH) ELGEE (N)  
Comparative distribution and fate of  
I I<sup>31</sup> labeled thyroxine and triodo-  
thyronine  
Endocrinology 55 : 332,1954





